

Malaria y el hombre: ¿quién lleva la delantera?

Ronald Brubaker, M.D., M.P.H., T.M.*

RESUMEN

El enorme número de drogas que a través de los años se han utilizado en el tratamiento de la malaria, es testimonio del formidable problema impuesto por el paludismo quimioterapio-resistente. El advenimiento de nuevas técnicas en los campos de la bioquímica y la farmacología, a la vez que el desarrollo de sistemas para el cultivo *in vitro* de organismos del género *Plasmodium* ha permitido analizar miles de compuestos en busca de actividad antipalúdica. De estos, 2 grupos de drogas, las sesquiterpenlactonas y los aminoalcoholes surgen como los fármacos con mayor potencial antimalárico. A continuación se presenta un recuento de los avances más recientes en el desarrollo del arsenal terapéutico para combatir esta dolencia.

"La frase: Debo hacer algo,
resuelve más problemas
que la frase:
Hay que hacer algo".

Edison

La malaria, con sus 3500 años de historia registrada, incidencia mundial de 300 millones de casos al año, y mortalidad en Africa tropical por encima de 1 millón de personas por año, es considerada por muchos, en manera justificable, la más importante de todas las enfermedades infecciosas¹.

Entre 1956 y 1962, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó un programa a gran escala para erradicar la

malaria. La aplicación de métodos de control en ciertos países de Asia, la zona norte de Africa, Centro y Suramérica, y algunas partes de Europa, redujo la prevalencia de un valor estimado de 300 millones de casos en 1940 a 90 millones en 1975. Además, el programa de erradicación ha eliminado el paludismo de gran parte de las Américas y Oceanía, y casi por completo de Europa y las porciones asiáticas de la Unión Soviética. El impresionante éxito e impacto de este programa de control fue tan notorio que para 1961, la investigación científica y el entrenamiento de personal en el campo de la malaria, había disminuido en gran manera².

Mientras la humanidad reducía el paso a una marcha más reposada, la enfermedad, sin embargo, no lo hizo así. El primer informe de paludismo quimioterapio-resistente (PQR), se puede rastrear hasta tan atrás como 1910 cuando en Brasil se observaron cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la quinina³. En 1960 se descubrió en Colombia resistencia a la cloroquina⁴ y casi simultáneamente, se comunicó la misma situación desde Tailandia. Esto se repitió posteriormente a todo lo largo y ancho del sudeste asiático, y siguieron Panamá, varios países de América del Sur y a partir de 1978, Africa del Este. Tan temprano como 1966 ya se conoció la resistencia a la combinación pirimetamina-sulfadoxina (falsidar) en Malasia y entre 1966 y 1979 en Cambodia, Birmania, Indonesia y Tailandia. En 1981, se hizo saber la resistencia al falsidar en Tanzania y en distintas regiones de América del Sur⁵.

En los momentos actuales la literatura médica se encuentra densamente poblada de informes de PQR, provenientes de casi todos los rincones del mundo donde hay paludismo. Hoy, más de 20 especies de mosquitos del género *Anopheles* han desarrollado resistencia al diclorodifenil-tricloroetano (DDT), insecticidas organoclorados, y al dieldrín. Es más, muchas de estas cepas resistentes se han diseminado a 62 de los 107 países afectados por malaria. En vista de ello, algunos cálculos indican que casi mil millones de personas en los países mayormente afectados por malaria en Africa, Asia,

* Residente, Departamento de Patología, Universidad de Cincinnati, Ohio, EE.UU.

Centro y Sur América, están expuestos a constante riesgo de infección palúdica².

En vista de la precaria situación del control de la malaria, es obvio que ni los insecticidas ni las drogas antipalúdicas por sí solas son capaces de controlar esta enfermedad infecciosa. El objeto de este artículo es hacer una breve revisión de los descubrimientos más significativos en el campo de la quimioterapia antipalúdica en los últimos años, con énfasis en las drogas que aparecen como más prometedoras.

Quimioterapia antipalúdica.

Nuevas aplicaciones de fármacos disponibles. Casi todos los antipalúdicos tradicionales, incluyendo amodiaquina, cloroquina, proguanil, primaquina, y pirimetamina, han estado en uso por más de 30 años. La aparición temprana en la década de 1960 de cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina incentivó al Comando de Desarrollo e Investigación Médica del Ejército de Estados Unidos, en 1963 a instaurar un programa de búsqueda de nuevas drogas antipalúdicas para combatir estos parásitos; hasta la fecha más de 250 000 compuestos se han examinado en busca de actividad esquizotónica hemática⁶. Por otra parte, distintos grupos de investigadores empezaron a informar resultados de diversas combinaciones de antipalúdicos y aún otros principiaron a averiguar los usos potenciales de otras drogas comúnmente disponibles, de manera que hoy, cuando se revisa la literatura médica en el campo de PQR, se pueden leer artículos sobre cloranfenicol⁷, eritromicina⁸, clindamicina⁹, acedapsona (ADADDS)^{10,11}, ciclosporina-A¹², metronidazol¹³, minociclina¹⁴, quinidina¹⁵, doxiciclina¹⁶, actinomicina-D¹⁷, etc., solas o en combinaciones como antipalúdicos, con resultados variables. Sin embargo, por mala fortuna, todos comparten una desventaja en común: siempre es posible encontrar resistencia. De las drogas y combinaciones de drogas utilizadas, parecería que la quinina, en asociación con tetraciclina, ofrece buenas perspectivas, con mayor frecuencia que otras combinaciones o formas de monoterapia¹⁶.

Avances en quimioterapia antipalúdica.

Nuevos fármacos. Las nuevas drogas probadas como antipalúdicas y que han despertado interés, caen en una de varias categorías tales como: 1) dihidroacridindionas; 2) sesquiterpenlactonas; 3) hidroxianilinobenzonaftiridinas; y, 4) aminoalcoholes. Este último grupo está compuesto por numerosos subgrupos, de los cuales 3 parecen ser los más importantes: A) 4-quinolinmetanoles; B) 9-fenantrenmetanoles; C) 4-piridinmetanoles¹⁸.

A continuación, se presenta un recuento de los puntos sobresalientes de los mencionados grupos y se toma una droga como representativa de cada uno de ellos.

1. **Dihidroacridindionas.** El compuesto más estudiado de este grupo es la floxacrina, descrita por primera vez por Raether y Fink en 1979. Se encontró que poseía actividad contra las formas hemáticas de diversas cepas de *P. cynomolgi* y *P. berghei* resistentes a la quinina, 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas, quinolinmetanoles y/o antifolatos. Sin embargo, los plasmodios desarrollan resistencia a esta droga con rapidez⁶.

En ratones infectados con *P. yoelii* y *P. berghei*, se encontró que el efecto profiláctico de la floxacrina era superior al conseguido con primaquina pero inferior al de la pirimetamina. Los efectos indeseables severos en pruebas de toxicidad subaguda en ratas y perros, tales como periarteritis crónica dosis-dependiente y la tendencia a provocar diátesis hemorrágicas, llevaron a la terminación de los estudios en etapa temprana¹⁹.

2. **Sesquiterpenlactonas.** Dentro de este grupo se halla el qinghaosu, también conocido como artemisina, que constituye el principio activo de la planta *Artemisia annua*, utilizada desde hace más de 2000 años en China en el tratamiento de la malaria²⁰. El qinghaosu fue aislado por científicos en China y se informó como efectivo en el tratamiento del PQR, con dosis diarias de 0.3-0.4 g en suspensión oleosa administrada por vía intramuscular durante 3 días¹⁷. La droga también se absorbe por vía oral, aun cuando aparentemente la mayor parte se inactiva como resultado de un efecto de "primer paso", razón por la cual se requieren dosis orales diarias de 1.5-2 g durante 3 días, para obtener la eficacia del tratamiento parenteral antes descrito¹⁷. La artemisina también se ha administrado por vía nasal, con buenos resultados en casos de malaria cerebral cloroquino-resistente⁶. Se han conseguido derivados de la artemisina y se encontró que algunos tenían mayor actividad antipalúdica que el qinghaosu, y de ellos se escogieron el artemeter y el artesunato^{17,21}. El artemeter es soluble en aceites vegetales y se ha administrado por vía IM (artemeter 0.2 g/día/3 días). El artesunato es soluble en agua y se ha utilizado tanto en inyección endovenosa (EV) lenta como en venocisis (0.2 g el primer día, 0.1 g el segundo y tercer días). Ambos actuaron significativamente más rápido que la quinina al juzgarlos con base en el tiempo necesario para la desaparición de la fiebre y la parasitemia¹⁷. Actualmente, se llevan a cabo considerables esfuerzos por el Grupo de Quimioterapia de la Malaria (CHEMAL) de la OMS, en colaboración con científicos chinos, para desarrollar el artemeter y el artesunato^{17,22}.

3. **Hidroxianilinobenzonaftiridinas.** Representadas por la pironaridina, droga sintetizada por científicos chinos y que ha demostrado ser muy activa como esquizotónica hemática²³. Su efecto en la malaria humana por *P. falciparum* es alentador y en apariencia es independiente de la resistencia a la cloroquina. Con la cepa TA 1537 se ha observado la inducción de mutaciones en el sistema microsoma/*Salmonella*¹⁷.

En China, más de 1000 pacientes con paludismo por *P. vivax* y *P. falciparum*, donde había un número considerable de casos de malaria cerebral, se trataron con pironaridina, **per os** (PO) (6 mg/kg peso corporal, 2 veces el primer día, y una vez diaria el segundo y tercer días), o administración IM (2 dosis de 3 mg/kg con intervalo de 6 horas), o goteo EV (dosis total de 6 mg/kg). La tasa de recidivas fue mayor (8.8%) en los pacientes que recibieron la droga PO y más baja (0%) en los tratados con infusión EV¹⁷.

4. **Aminoalcoholes.** Como se puntualizó antes, este grupo de fármacos comprende varios subgrupos, de los cuales 3 parecen tener mayor aplicabilidad por su actividad antipalúdica. Se describe una droga como representativa de cada subgrupo.

A. 4-aminoquinolinas. Aquí se encuentra la mefloquina, el compuesto más interesante que ha salido del Programa de Investigación del Ejército de los Estados Unidos. Tiene relación estructural con la quinina y se piensa que su acción sobre los plasmodios es similar, pero, a diferencia de ésta, no interfiere con el ADN⁶.

Es la única droga de los antipalúdicos recientes que ha pasado la fase III de pruebas clínicas²⁴ y, sin lugar a dudas, su desarrollo tiene una ventaja de años sobre cualquier otro compuesto. Presenta un considerable grado de actividad contra todas las especies de plasmodios, inclusive cepas resistentes a la cloroquina y a la quinina. La discusión de todos sus aspectos va mucho más allá del alcance de este artículo y el lector interesado debe consultar las referencias para un análisis más completo^{24,25}.

Aun cuando ciertos estudios aconsejan distintas dosis y diversos esquemas terapéuticos para el uso de mefloquina, los más recientes parecen indicar que la dosis adecuada es 1000 mg PO administrados en una sola toma²⁴. Con esta cantidad se observa curación en 98% de los casos²⁴, y en 92.2% de casos con *P. falciparum* cloroquino-resistente²⁷. Los efectos indeseables de la mefloquina incluyen^{24,26} diarrea leve, 20%; mareo, 40%; vómito, 12% y dolor abdominal, 16%.

Conviene señalar, sin embargo, que mientras la droga se encuentra aún en ensayos clínicos, existe un considerable grado de preocupación por la posibilidad que los plasmodios desarrollen resistencia a esta droga y varios autores coinciden en recomendar que no sea utilizada como forma de monoterapia sino en combinación con otras drogas de manera que se pueda retardar el desarrollo de la temida resistencia⁶.

La preocupación es extremadamente justificable. No hay duda en la larga historia del paludismo que pueda sugerir que no vaya a aparecer resistencia a la mefloquina. Triste, pero cierto, algunos investigadores han sido capaces de provocar el desarrollo de resistencia en el laboratorio⁶, y peor aún, ya se ha informado la resistencia a la mefloquina en pruebas de campo²⁶. Así, en un esfuerzo por combatir el desarrollo de esta resistencia, en la actualidad se realizan pruebas donde se emplean tabletas que combinan mefloquina, 250 mg; sulfadoxina, 500 mg, y pirimetamina, 25 mg (fansimef)²⁷.

Los estudios comparativos entre mefloquina, qinghaosu y pirimetamina-sulfadoxina (falsidar) en diversas combinaciones, revelan que el qinghaosu produce desaparición de la parasitemia con mayor rapidez que las otras drogas, y aun cuando aparentemente carece de efectos indeseables, permite recidivas con mayor frecuencia^{28,29}. El qinghaosu actúa sobre las formas tempranas del trofozoito mientras que la mefloquina obra sobre las formas tardías, más tarde que el qinghaosu pero más temprano que el falsidar²⁹. El añadir qinghaosu al tratamiento con mefloquina no aumentó la proporción o severidad de los efectos colaterales de la mefloquina y acortó significativamente el tiempo necesario para conseguir la desaparición de la parasitemia²⁹. Cuando Peto et al.³⁰ comentaron el trabajo de Li et al.²⁹, expresaron su preocupación por el uso combinado de qinghaosu y mefloquina y recomiendan que se utilice el qinghaosu como monoterapia durante un período de 7 días³⁰.

La dabequina, otra droga del grupo de las 4-aminoquinolinas, la informaron recientemente algunos investigadores de la Unión Soviética pero no ha conseguido atraer mucha atención en la literatura⁶.

B. 9-fenantrenmetanoles. De este grupo surge como una de las prometedoras series de drogas para el tratamiento del PQR, la halofantrina, que es la más extensamente estudiada³¹. La desarrolló el Instituto de Investigaciones del Ejército "Walter Reed", y se encuentra ahora en la etapa de ensayos clínicos bajo los auspicios de una firma comercial. Su acción como esquizonticida hemático es independiente de la resistencia a la cloroquina. Aun cuando los datos iniciales postulaban una resistencia cruzada con la mefloquina^{18,32}, las últimas investigaciones sugieren que la sensibilidad a ésta, es independiente de la halofantrina¹⁷.

En comparación con la mefloquina, la halofantrina es menos tóxica, se puede administrar por vía oral a la misma dosis (20 mg/kg) pero, a diferencia de la mefloquina, que es curativa en una sola toma, la dosificación de la halofantrina se debe dividir en 2 tomas administradas en un solo día, para lograr la curación en todos los casos^{18,32}. Actúa rápidamente; después de administrar la droga, el recuento de parásitos empieza a descender en pocas horas, con desaparición de la parasitemia a lo largo de los 2 a 3 días siguientes³².

Respecto de este esquema de 2 tomas, aparece el interrogante de si la actual presentación en cápsulas permite una suficiente disponibilidad de la droga para un tratamiento efectivo con una toma única. Una presentación con mayor disponibilidad podría ser una meta realista, pues las dosis únicas de 1500 mg fueron bien toleradas³².

C. 4-piridinmetanoles. Dentro de este grupo de fármacos se encuentra una droga desarrollada por el Instituto de Investigaciones del Ejército "Walter Reed", y que recientemente se bautizó con el nombre de empirolina (WR 180, 409).

La dosis efectiva media (DE50) para empirolina por vía IM a ratones infectados con *P. berghei* fue 50 mg/kg en comparación con 54 mg/kg para mefloquina. En el sistema *P. falciparum-Aotus trivirgatus* sin embargo, la DC50 fue 18.6 mg/kg para empirolina en comparación con 7.3 mg/kg de mefloquina. Cuando se la probó contra *P. falciparum* resistente a múltiples drogas en un sistema de ensayo *in vitro*, la concentración inhibitoria mínima (CIM) de empirolina fue 48.5 ng/ml comparada con 7.8 ng/ml de mefloquina. Algunos estudios de tolerancia y toxicidad en voluntarios sanos revelaron que dosis únicas mayores de 750 mg provocaron síntomas gastrointestinales transitorios en unos pocos sujetos. Sin embargo, cuando se administró el fármaco en una dosis total de 1500 mg en tomas fraccionadas a lo largo de 24 horas, no se observó ninguna anomalía clínica o de laboratorio³³.

La vida media de la droga se ha estimado como de 6 días, con un tiempo de 13.2 horas para alcanzar concentración máxima luego de una dosis máxima de 750 mg³³.

Ensayos clínicos recientes en voluntarios infectados con la cepa Vietnam-Smith de *P. falciparum* revelaron que la empirolina produjo curaciones a todos los niveles utilizados, siempre que se administrara en más de una toma. La dosis

total más baja que produjo curación en todos los sujetos fue 500 mg, seguidos por 250 mg 12 horas después. Con base en el peso corporal, la dosis efectiva más baja fue 10.2 ± 0.3 mg/kg. El tiempo medio de desaparición de la parasitemia fue 48 ± 10 horas. A la dosis mencionada, sólo 1 de 12 sujetos presentó síntomas gastrointestinales transitorios³³. Una característica muy interesante de esta droga es que experimentos en animales indican que se puede administrar por vía EV³⁴, algo que hasta ahora no ha sido posible con mefloquina o halofantrina.

Nuevas presentaciones.

Liposomas. La gran mayoría de los fármacos mencionados tienen acción esquizonticida hemática y, en contraste, son pocos los avances hechos en el tratamiento de las formas tisulares del parásito. Entre estos, uno de los más interesantes es la administración de fármacos incorporados en liposomas.

Los primeros experimentos con primaquina incorporada en liposomas (PIL) indicaron que los liposomas podían amortiguar los efectos tóxicos de esta droga. En vista de la reducida toxicidad, se pueden administrar dosis mayores en infecciones por *P. berghei* en ratones, que son curadas con una sola dosis por vía EV³⁵. Los estudios para determinar la distribución tisular demostraron que en comparación con la primaquina libre (PL), la PIL se excreta más lentamente. Asimismo, se consiguen mayores concentraciones en el hígado y bazo^{36,37}. Los niveles en pulmones, riñones, miocardio y sistema nervioso central son en contraste, mucho menores³⁶. Sin embargo, la eficacia terapéutica de PIL no fue mayor comparada con la PL³⁵. Después se demostró que los derivados de la primaquina si se conjugan ya sea con aminoácidos o polipéptidos y se encapsulan en liposomas, poseen menor toxicidad y mayor eficacia que la primaquina inmodificada³⁷. La PIL se capta principalmente por las células de Kupffer³⁸. Se ha visto que los liposomas que contienen un flucolípido galactosil, tienen efecto curativo en malaria murina inducida por esporozoitos, aun en ausencia de una droga antipalúdica³⁹. En vista de ello, se sugirió que la lectina ligadora de galactosa, que sirve como receptora de asialogluproteínas en las células hepáticas, puede también funcionar como receptor para liposomas que contienen galactolípidos a la vez que para esporozoitos³⁹. El receptor para asialoglucoproteínas se encuentra distribuido en el citoplasma y la membrana plasmática de las células hepáticas y una especie de antagonismo por competencia por este receptor podría explicar el efecto terapéutico de liposomas que contienen glucolípidos. A partir de la baja dosis de primaquina que se necesita para obtener un efecto curativo, se ha calculado que una vez sustraídos los efectos del glucolípido, la eficacia terapéutica de la primaquina se aumenta en 46 000 veces cuando se la incorpora en liposomas con un galactolípido⁴⁰.

CONCLUSION

El PQR constituye un problema mayúsculo de salud pública, que hasta el momento permanece sin respuesta. La historia de la resistencia a los antipalúdicos entre los parásitos de la malaria es sombría. El mal empleo y abuso de las drogas antipalúdicas por parte del hombre, es más sombrío aún. Con el creciente empleo en forma correcta o incorrecta de cada nuevo antipalúdico que se torna disponible y la dependencia en las drogas antipalúdicas como medio de control de la

malaria -a menudo el único medio- el panorama para el puñado de antipalúdicos de que se dispone hoy, no es nada prometedor.

Un posible enfoque en el manejo del problema puede ser el uso juicioso de drogas en tratamientos combinados, un principio que se acepta desde hace mucho tiempo en el manejo de condiciones como la tuberculosis. Algún día la monoterapia estará tan desacreditada para la malaria como lo es hoy para la tuberculosis^{41,42}. Entonces, son necesarios el control de vectores, las inmunizaciones, la educación para la salud, y un mejoramiento de los estándares de vida.

Así pues: ¿quién lleva la delantera? Es bueno concluir con un párrafo de Howells⁶: "Como en años recientes parece que el parásito del paludismo ha hecho mayores avances que los de la quimioterapia del paludismo, se debe hacer un esfuerzo continuo para corregir esta situación".

SUMMARY

The multiplicity of drugs that have been used for the treatment of malaria is a clear indication of the formidable problem imposed by drug resistant malaria. The advent of new biochemical and pharmacological tools and the development of systems for *in vitro* culture of plasmodial organisms, have allowed scientists to analyze thousands of compounds in search of antiplasmodial activity. Of these, 2 groups of drugs, sesquiterpenolactones and aminoalcohols, appear to have greater antimalarial potential. What follows is an account of the most recent developments in the field of antimalarial therapy.

REFERENCIAS

1. Wyler, D.J.: Malaria. Resurgence, resistance and research (Pt I). *N Engl J Med*, 1983, **308**: 875-879.
2. Taylor, W.D. & Siddiqui, W.A.: Recent advances in malarial immunity. *An Rev Med*, 1982, **33**: 69-96.
3. Neiva, A.: Ueber die Bildung einer Chinin resistenten rassen des Malaria-Parasiten. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1910, **2**: 131-140.
4. Moore, D.V. & Lanier, J.E.: Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg*, 1961, **10**: 5-9.
5. Oostburg, B.F.J. & Jozefzoon, L.M.E.: Falsidar resistant *Plasmodium falciparum* infection in Surinam. *Trop Geogr Med*, 1983, **35**: 243-247.
6. Howells, R.E.: Advances in chemotherapy. *Br Med Bull*, 1982, **38**: 193-199.
7. Ruiz-Sánchez, F., Quezada, M., Paredes, M., Casillas, J. & Riebeling, R.: Chloramfenicol in malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 1952, **6**: 936-940.
8. Philips, R.E., Looaresuwan, S., Karbwang, J., Warrel, D.A., White, N.J., Kasemsarn, P. & Warhust, D.C.: Failure of chloroquine-erythromycin and chloroquine-tetracycline combinations in the treatment of *falciparum* malaria in eastern Thailand. *Lancet*, 1984, **1**: 300-302.
9. Seaberg, L.L., Parquette, A.R., Gluzman, I.Y., Philips, G.W., Brodsky, T.F. & Krogstad, D.J.: Clindamycin activity against chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis*, 1984, **150**: 904-911.
10. Elslager, E.F.: Progress in malaria chemotherapy. Part 1: repository antimalarial drugs. *Prog Drug Res*, 1969, **13**: 170-216.
11. Elslager, E.F., Gavrilis, Z.B., Philips, A.A. et al: Repository drugs IV. 4', 4'' Sulfonylbisacetanilide (Acedapson, DADDS) and related sulfanylanilides with prolonged antimalarial and antileprotic action. *J Med Chem*, 1969, **12**: 357-363.
12. Nickell, S.P., Scheibel, L.W. & Cole, G.A.: Inhibition by cyclosporin-A of rodent malaria *in vivo* and in human malaria *in vitro*. *Infect Immun*, 1987, **37**: 1093-1100.
13. Raju, H.S.: Metronidazole in malaria. *J Assoc Physicians India*, 1983, **31**: 227.
14. Colwell, E.J., Hickman, R.L., Intraprasert, R. & Tirabutana, C.: Minocycline and tetracycline treatment of acute *falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*, 1972, **21**: 144-149.

15. White, N.J., Warrell, D.A., Bunnag, D., Looareesuwan, S., Chongsuphajaisiddhi, T. & Harinasuto, T.: Quinidine in *falciparum* malaria **Lancet**, 1981, **2**: 1071.
16. Pinichpongse, S., Dobersty, E.B., Cullen, J.R., Yisunsri, L., Thongsombun, Y. & Thimasarn, K.: An evaluation of live regimens for the outpatient therapy of *falciparum* malaria in Thailand. **Bull WHO**, 1982, **60**: 907-912.
17. Wernsdorfer, W.H.: Chemotherapy of malaria. AID Malaria Strategy Meeting. Columbia, Maryland, 1983, June 7-10.
18. Confield, C.J.: Antimalarial aminoalcohol alternatives to mefloquine **Acta Trop**, 1980, **37**: 232-237.
19. Raether, W. & Fink, E.: Antimalarial activity of floxacrine (HOE 991) II: Studies on causal prophylactic and blood schizontocidal action of floxacrine and related dihydroacridinediones against *Plasmodium yoelii* and *Plasmodium berghei*. **Ann Trop Med Parasitol**, 1982, **76**: 507-516.
20. Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group. Antimalaria studies on qinghaosu. **Chin Med J**, 1979, **92**: 811-816.
21. Bruce-Chwatt, L.J.: Qinghaosu: a new antimalarial. **Br Med J**, 1982, **284**: 767-768.
22. Li, G. Q.: Clinical study on the use of artemether in treating pernicious malaria. **Chung Hua I Hsueh Tsa Chih**, 1982, **62**: 293-294.
23. Xu, X.Y.: Clinical observations on pyronaridine phosphate by I.V. drip for the treatment of malaria. **Chung Hua Nei Ko Tsa Chih**, 1983, **21**: 655-657.
24. Kofi Ekue, J.M. et al.: A double blind comparative trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic *falciparum* malaria. **Bull WHO**, 1983, **61**: 713-718.
25. UNDP/World Bank/WHO Update. Development of mefloquine as an antimalarial drug. **Bull WHO**, 1983, **61**: 169-178.
26. Boudreau, E.F. et al.: Type II mefloquine resistance in Thailand. **Lancet**, 1982, **2**: 1335.
27. Wernsdorfer, W.H.: Current approaches to malaria chemotherapy and prophylaxis. **Parasitology Today**, 1986, **2**: 250-253.
28. Jiang J.B., Li, G., Guo, X., Kong, Y.C. & Arnold, K.: Antimalarial activity of mefloquine and qinghaosu. **Lancet**, 1982, **2**: 285-288.
29. Li, G., Guo, X., Arnold, K. & Jian, H.: Randomised comparative study of mefloquine, qinghaosu and pyrimethamine-sulfadoxine in patients with *falciparum* malaria. **Lancet**, 1984, **2**: 1360-1361.
30. Peto, T.E.A., Newbold, G.I. & Pasvol, S.: Qinghaosu, mefloquine and pyrimethamine-sulfadoxine in *falciparum* malaria **Lancet**, 1985, **1**: 216.
31. Childs, G.E., Lambros, C., Notsch, J.D., Pamplin, C.L., Davidson, D.E. & Ager A. Comparison of *in vitro* and *in vivo* antimalarial activities, of 9-phenanthrenecarbinols. **Ann Trop Med Parasitol**, 1984, **78**: 13-20.
32. Cosgriff, T.M., Boudreau, E.F., Pamplin, C.L., Doberstyn, E.G., Desjardins, R.E. & Canfield, C.J.: Evaluation of the antimalarial activity of the phenanthrenemethanol halofantrine (WR 171, 669). **Am J Trop Med Hyg**, 1982, **31**: 1075-1079.
33. Cosgriff, T.M., Boudreau, E.F., Pamplin, C.L., Berman, J.D., Shmuklarsky, M.J. & Canfield, C.J.: Evaluation of the 4-pyridinmethanol WR 180-, 409 (enpiroline) in the treatment of induced *Plasmodium falciparum* infections in healthy, non-immune subjects. **Am J Trop Med Hyg**, 1984, **33**: 767-771.
34. Schmidt, L.H., Crosby, R., Rasco, J. & Vaughan, D.: Antimalarial activities of 9-pyridinmethanols with special attention to WR 172-435 and WR 180, 409. **Antimicrob Agents Chemother**, 1978, **14**: 420-435.
35. Pirson, P., Steiger, R., Trouet, A., Gillet, J. & Herman, F.: Primaquine liposomes in chemotherapy of experimental murine malaria. **Ann Trop Med Parasitol**, 1980, **74**: 383-391.
36. Pirson, P., Steiger, R. & Trouet, A.: The disposition of free and liposomally encapsulated antimalarial primaquine in mice. **Biochem Pharmacol**, 1982, **31**: 3501-3507.
37. Trouet, A.U., Pirson, P., Steiger, R., Masquelier, M., Baurain, R., Gillet, J.: Development of new derivatives of primaquine by association with lysosomotropic carriers. **Bull WHO**, 1981, **59**: 449-458.
38. Smith, J.E., Pirson, P. & Sinden, R.E.: Studies on the kinetics of uptake and distribution of free and liposome entrapped primaquine and of sporozoites by isolated perfused rat liver. **Ann Trop Med Parasitol**, 1983, **77**: 379-386.
39. Alving, C.R., Schneider, I., Swartz, G.M. & Steck, E.A.: Sporozoite induced malaria: therapeutic effects of glycolipids in liposomes. **Science**, 1979, **205**: 1142-1144.
40. Alving, C.R.: *In Targeting of Drugs* (Gregoriadis, G., Senior, J. & Trouet, A., eds), pp. 337-353, Plenum Publishing Corporation, London, 1982.
41. Peters, W.: Antimalarial drug resistance: an increasing problem. **Br Med Bull**, 1982, **38**: 187-192.
42. Editorial, Drug resistant malaria. **Lancet**, 1981, **2**: 1087-1088.

UNIVERSIDAD DEL VALLE
DEPTO. DE BIBLIOTECAS