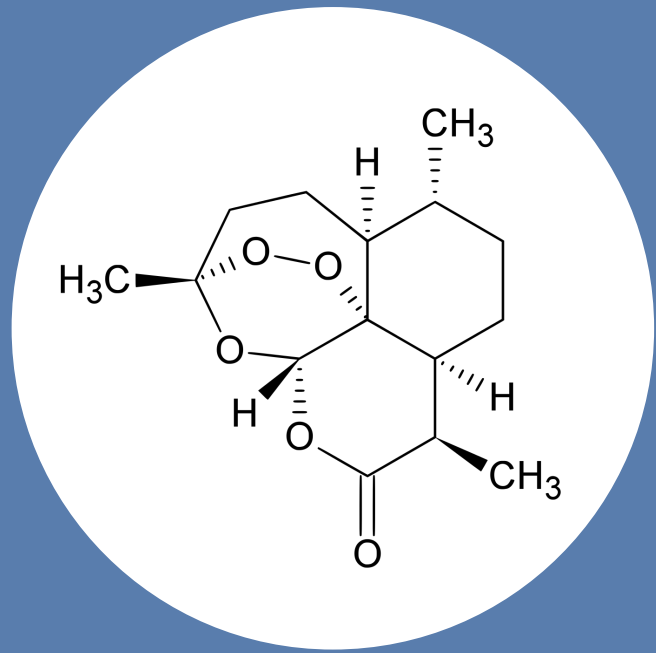
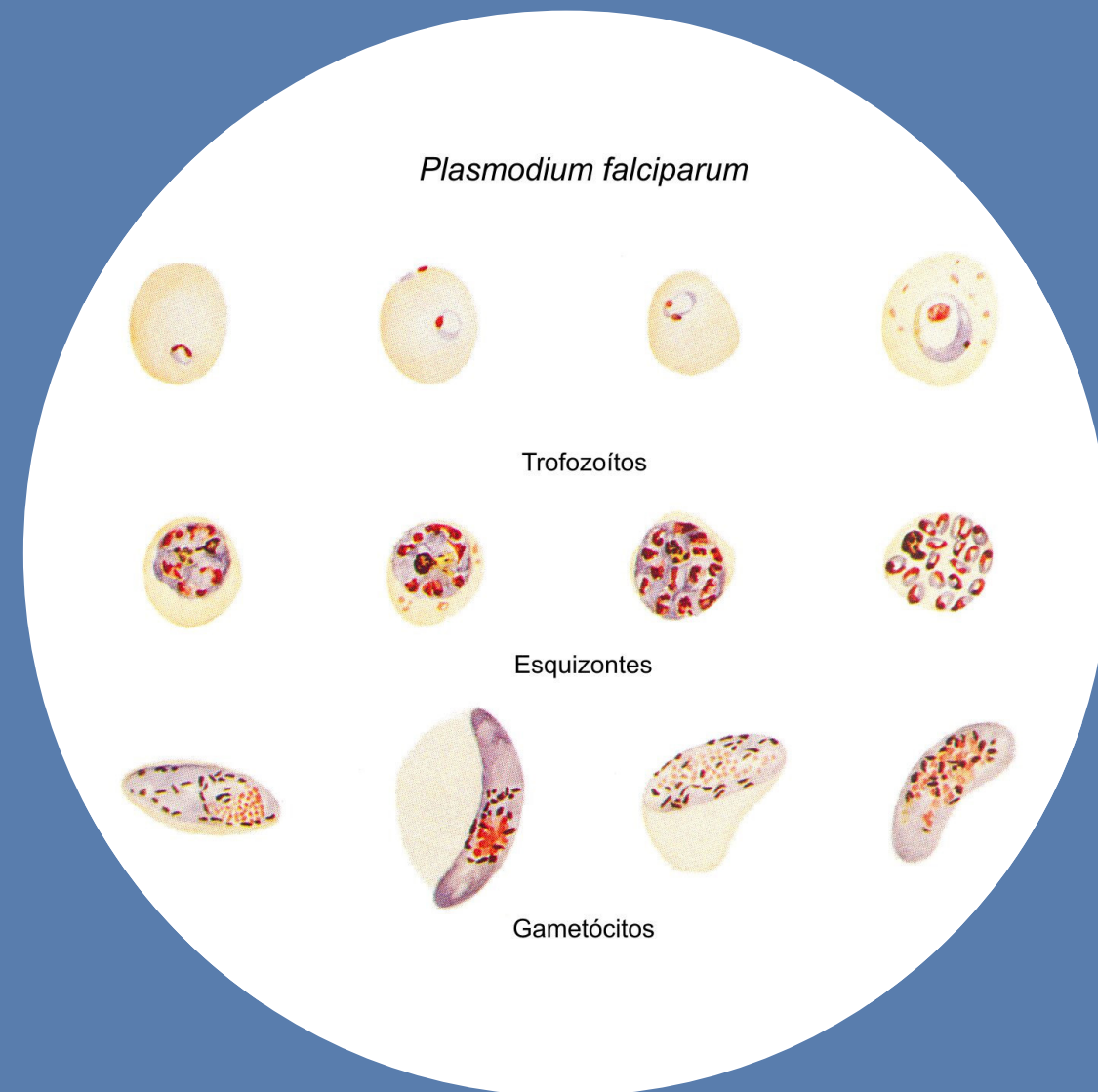


RESUMEN

La malaria constituye una importante amenaza para la salud pública a nivel mundial dentro de las enfermedades transmisibles, ya que su prevalencia y mortalidad supera a las de cualquier otra. En el presente trabajo se abordan las principales estrategias de terapia antiparasitaria (basadas en artemisinina) enfocadas al tratamiento del paludismo, así como el desarrollo de resistencia de *Plasmodium falciparum* al mismo. Así mismo, se tratan las estrategias para la contención y prevención de la aparición de dichas resistencias y se plantean una serie de disyuntivas, debatiendo posibles soluciones para ellas.



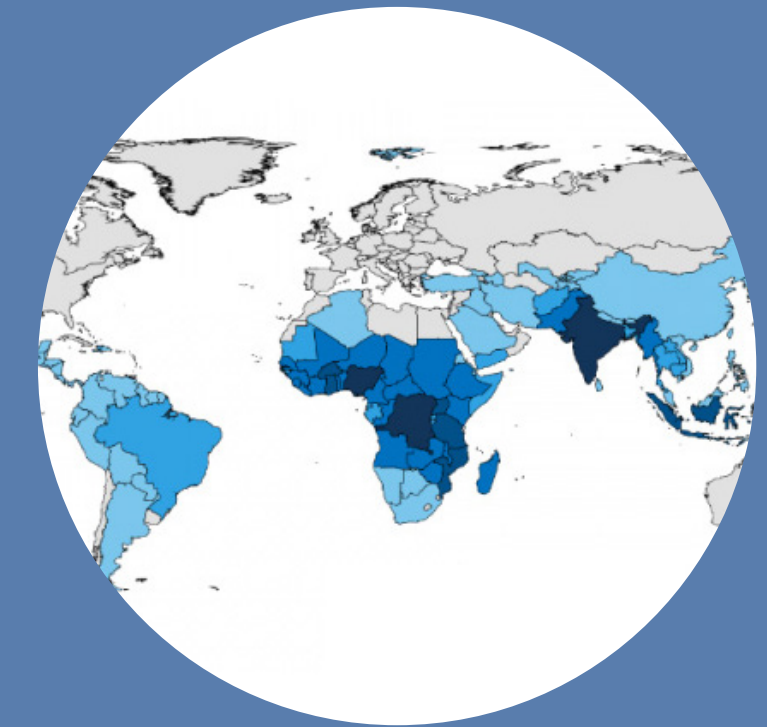
La malaria es una enfermedad tratable. Para el tratamiento del paludismo producido por *P. falciparum* la OMS recomienda los tratamientos combinados basados en la artemisinina (ATC). (2)



Alerta de aparición de resistencias a la artemisinina en el sudeste asiático, debidas a la gran diversidad genética del parásito. (3)



Tu Youyou
Artemisinina
Premio Nobel Fisiología o Medicina



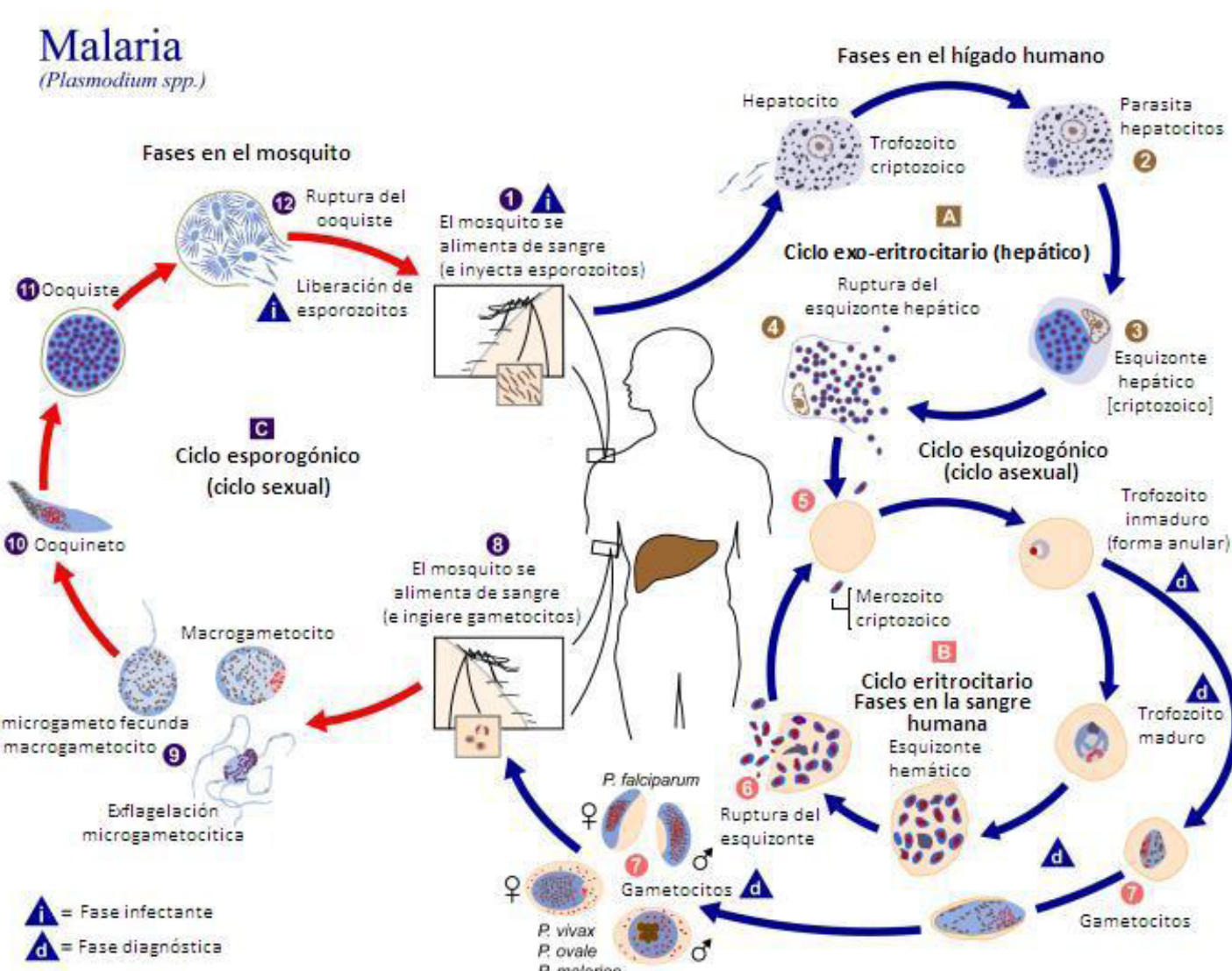
Dentro de las enfermedades transmisibles, la malaria es la más importante. (1)

LA MALARIA

Key Morphological Differences Between Human Plasmodium Species in Blood Smears

| | vivax | ovale | malariae | falciparum |
|-------------|-------|-------|----------|------------|
| Ring Stage | | | | |
| Trophozoite | | | | |
| Schizont | | | | |
| Segmenter | | | | |
| Gametocytes | | | | |

La malaria es una enfermedad causada por un protozoo del género *Plasmodium*. Se trata de un apicomplejo de la clase Hematozoa, familia Plasmodiidae. Se sabe que existen 5 especies que son capaces de infectar al hombre, *Plasmodium falciparum* (responsable del 95% de muertes por malaria), *P. vivax* (la especie más prevalente), *P. ovale*, *P. malariae*, y *P. knowlesi*, esta última infectaba solo a primates, pero ha sido responsable de casos de infección en humanos en Malasia y Borneo. (1)



Este parásito se caracteriza por un ciclo biológico indirecto, que se mantiene entre el hombre (hospedador definitivo) y un mosquito que actúa como vector o transmisor biológico, siendo este, hembras hematófagas del género *Anopheles*. (4)

CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Síntomas:

- Fiebre alta
- Convulsiones
- Diarrea
- Coma

- Encefalopatía
- Alteración de órganos (Hígado, riñón)
- Cefalea
- Muerte

Tratamiento forma leve: TCA (5)

- 1 Arteméter + Lumefantrina
- 2 Artesunato + Amodiaquina
- 3 Artesunato + Mefloquina
- 4 Artesunato + Sulfadoxina / Pirimetamina
- 5 Dihydroartemisinina + Piperazina

Tratamiento forma grave: (6)

| | |
|-------------------|---------------|
| Artesunato | |
| 2,4 mg/kg/12h x 3 | 2,4 mg/kg/24h |
| Arteméter | |
| 3,2 mg/kg | 1,6 mg/kg/24h |
| Quinina | |
| 20 mg/kg | 10 mg/kg/8h |

PLAN MUNDIAL DE CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA (8)

1. Detener la propagación de las formas resistentes del parásito
2. Intensificar el seguimiento y vigilancia de la resistencia a la artemisinina
3. Mejorar el acceso a las pruebas diagnósticas del paludismo y a un uso racional de los TCA
4. Invertir en las investigaciones relacionadas con la resistencia a la artemisinina
5. Alentar la adopción de medidas y movilizar recursos

CONCLUSIONES

Plasmodium falciparum es un enemigo difícil. La gran diversidad genética le confiere la capacidad para evadir la respuesta inmune del hospedador y producir variantes resistentes a medicamentos y vacunas, siendo esto en gran parte, responsable del éxito de la supervivencia del parásito en la historia evolutiva.

- Es primordial invertir en investigación de herramientas de diagnóstico precoz y sensibilidad a los tratamientos antimaláricos de los que disponemos. Valorar el inicio de los tratamientos con TCA y su uso racional para evitar la aparición de resistencias a la artemisinina.
- Por último destacar la importancia del uso de la artemisinina en terapia combinada. Creemos que las presentaciones en dosis fijas (que combinan dos principios activos en un solo comprimido) en lugar de las combinaciones en un mismo blíster o envase y las combinaciones de comprimidos sueltos, facilitarían la adherencia al tratamiento, evitando así tratamientos fallidos.

RESISTENCIAS

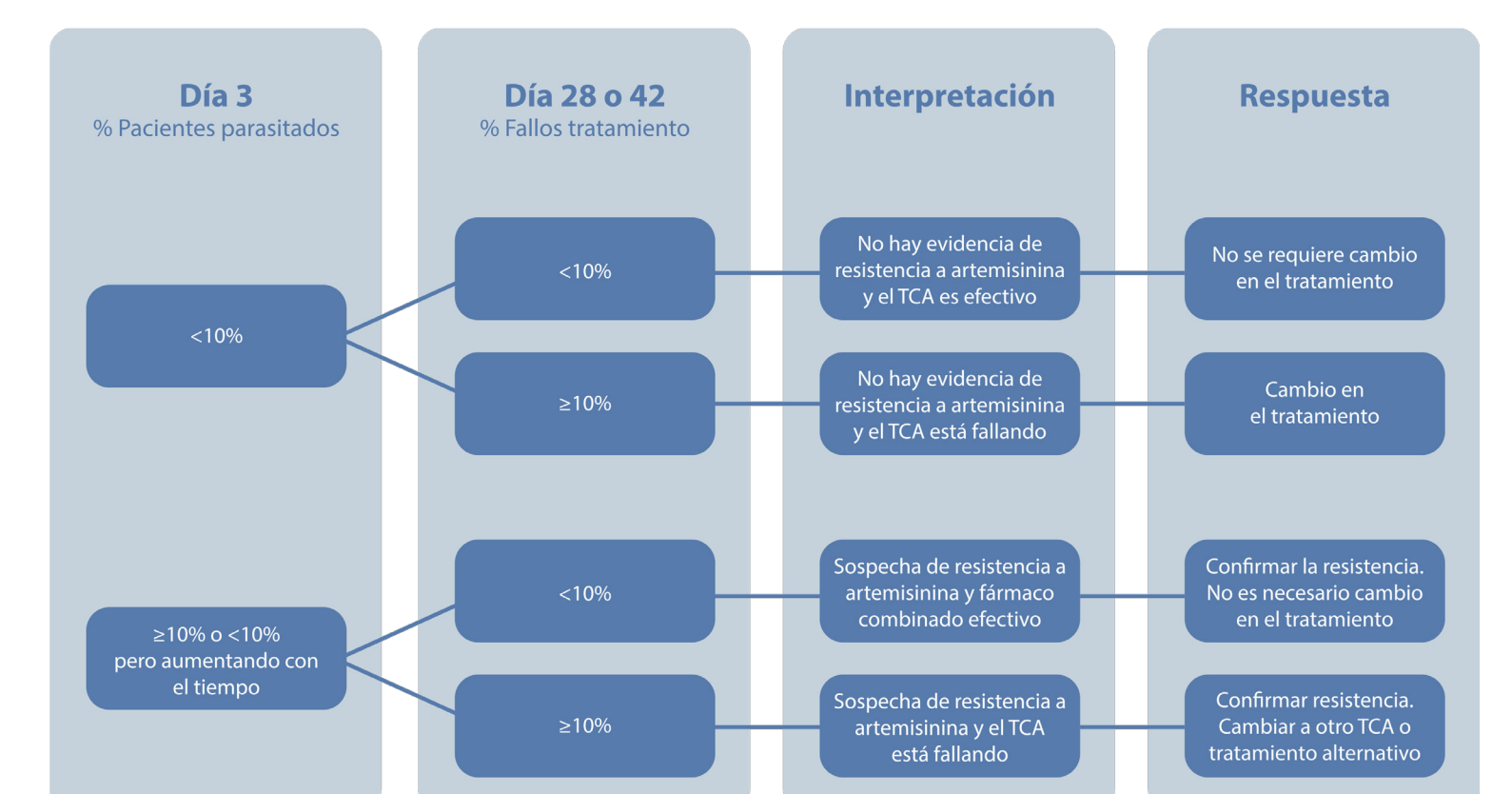
| | E252Q | P441L | G449A | N458Y | Y493H | R539T | F446I |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| NO ASOCIADO | X | | | | | | |
| CANDIDATO | | X | X | X | | | X |
| VALIDADO | | | | | X | X | |

Recientemente se ha identificado un marcador molecular de resistencia a artemisinina. Mutaciones en el dominio Kelch-13 (K13) han sido relacionadas con la resistencia parcial tanto *in vitro* como *in vivo*

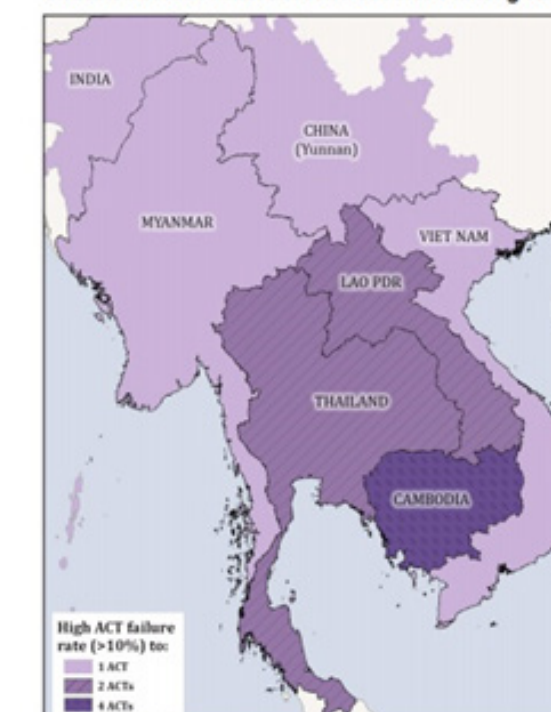
| | I543T | P553L | R541H | V568R | P574L | A578S | C580Y |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| NO ASOCIADO | | | | | | X | |
| CANDIDATO | X | | X | X | | | |
| VALIDADO | X | | X | | | | X |

Se han comunicado un total de 186 mutaciones de alelos de K13, incluidas 108 mutaciones silenciosas. Se vio que en el este de la región del Gran Mekong (Camboya, Laos y Vietnam) son frecuentes las mutaciones de los alelos C580Y, R539T, Y493H e I543T, mientras que en el oeste (China, Myanmar y Tailandia) eran frecuentes F446L, N458Y, P574L y R561H.

ALGORITMO DE ACTUACION ANTE LA SOSPECHA DE RESISTENCIAS A ARTEMISININA



Situation of ACT failures in the Greater Mekong subregion



Ya son cinco los países de la subregión del Gran Mekong donde se ha detectado resistencia a artemisinina: Camboya, Tailandia (pudiendo llegar a ser intratable en la frontera entre ambos), Myanmar, República Democrática Popular Lao y Vietnam. En todos ellos se están llevando a cabo actividades de contención como parte de un esfuerzo realizado por muchas partes interesadas. (7)

BIBLIOGRAFÍA

1. Machado Tugores Y. Tamizaje farmacológico en la búsqueda de potenciales fármacos antimaláricos integrando nuevos modelos in silico y corroboración experimental Madrid; 2013.
2. World Health Organization. WHO. [Online].; 2015. Available from: <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/es/>.
3. World Health Organization. WHO. [Online].; 2014. Available from: http://www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/overview/es/.
4. Pinilla Sanzo F. Apuntes parasitología. Cuellar, Carmen Madrid; 2011.
5. World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. Tercera edición ed.: World Health Organization.
6. World Health Organization. Tratamiento del Paludismo Grave: manual práctico. Tercera Edición ed. Ginebra: World Health Organization; 2013.
7. World Health Organization. Artemisinin and artemisinin-based combination therapy resistance: status report Geneva: World Health Organization; 2016.
8. World Health Organization. WHO. [Online].; 2011. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/malaria_therapies_20110112/es/.