



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Malaria: aparición de formas farmacorresistentes a  
artemisinina en *P. falciparum***

Autor: Virginia Moreno Payo y Fernando Pinilla Sanzo

D.N.I.: 03922665S/03926355W

Tutor: José Antonio Escario García-Trevijano

Convocatoria: Junio de 2016

## ÍNDICE

<b><u>RESUMEN</u></b> .....	3
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	3
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	4
<b><u>OBJETIVOS</u></b> .....	5
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	5
<b><u>RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u></b> .....	5
<i>La malaria</i> .....	5
<i>P. falciparum: tratamiento</i> .....	7
<i>Resistencia de P. falciparum al tratamiento con artemisinina</i> .....	12
<i>Plan Mundial de Contención de la Resistencia a la Artemisinina</i> .....	15
<b><u>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</u></b> .....	17
Bibliografía .....	18

## 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.

**Palabras clave** – Malaria, artemisinina, resistencia, *Plasmodium falciparum*

## ABSTRACT

Malaria is the global public health major threat within the communicable diseases, due to prevalence and mortality overcomes any other infectious disease. The aim of the present paper is to approach the based on artemisinin antiparasitic therapy main strategies, focused on the malaria treatment, and the *Plasmodium falciparum* resistance development. Therefore, containment and prevention strategies of arising resistances are tackled and trade-offs will emerge, discussing potential solutions for them.

**Keywords** – Malaria, artemisinin, resistance, *Plasmodium falciparum*

## INTRODUCCIÓN

La reciente entrega del Premio Nobel de Medicina a la china Tu Youyou por su descubrimiento de la artemisinina para el tratamiento de la malaria, junto con la aparición, a su vez, de numerosos artículos sobre la resistencia que está desarrollando el parásito a este fármaco, han hecho que encontremos interesante desarrollar nuestro trabajo alrededor del paludismo, su tratamiento y el riesgo que supone la aparición de formas farmacorresistentes del parásito.

Dentro de la gran variedad de enfermedades parasitarias transmisibles, la malaria o paludismo es la más importante por la elevada prevalencia casos, así como su impacto en la economía y en la sociedad. Esto se ve agravado por la mortalidad de esta enfermedad, que se estima en torno a 1-2 millones de personas al año. (1)

La malaria es una enfermedad tratable, siendo el principal objetivo del tratamiento lograr la eliminación completa del plasmodio en la sangre del paciente, para evitar así la evolución del paludismo no complicado hacia la enfermedad grave, crónica o defunción. Para el tratamiento del paludismo no complicado producido por *P. falciparum* la OMS recomienda los tratamientos combinados basados en la artemisinina; éstos combinan dos principios activos con diferentes mecanismos de acción y en este momento son los más eficaces, empleándose también en el paludismo grave, en cuanto el paciente puede tomar medicamentos orales y tras haberle tratado previamente con artesunato inyectable. (2)

No obstante, como hemos comentado anteriormente, la eficacia de la artemisinina se está viendo amenazada y la OMS ya ha alertado de la aparición de resistencia a este fármaco en *P. falciparum* en cinco países de la subregión del Gran Mekong: Camboya, Myanmar, República Democrática Popular Lao, Tailandia y Vietnam, lo cual provoca la eliminación retardada o incompleta de los parásitos en sangre. (3)

## OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica con la finalidad de desarrollar los siguientes temas relacionados con la malaria y su tratamiento con terapias combinadas basadas en artemisinina:

- La malaria.
- Tratamiento del paludismo y resistencias del parásito a la artemisinina.
- Actividades de prevención y contención.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este escrito es una revisión bibliográfica, ejecutada, buscando información para procurar alcanzar los temas incluidos en los objetivos del mismo. El material que hemos utilizado para desarrollar nuestro trabajo ha sido diversos artículos procedentes de revistas científicas, información obtenida de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y noticias recopiladas de la prensa. La revisión de todo este material, contemplado ampliamente en la bibliografía, constituye el soporte de este escrito.

## RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### *La malaria*

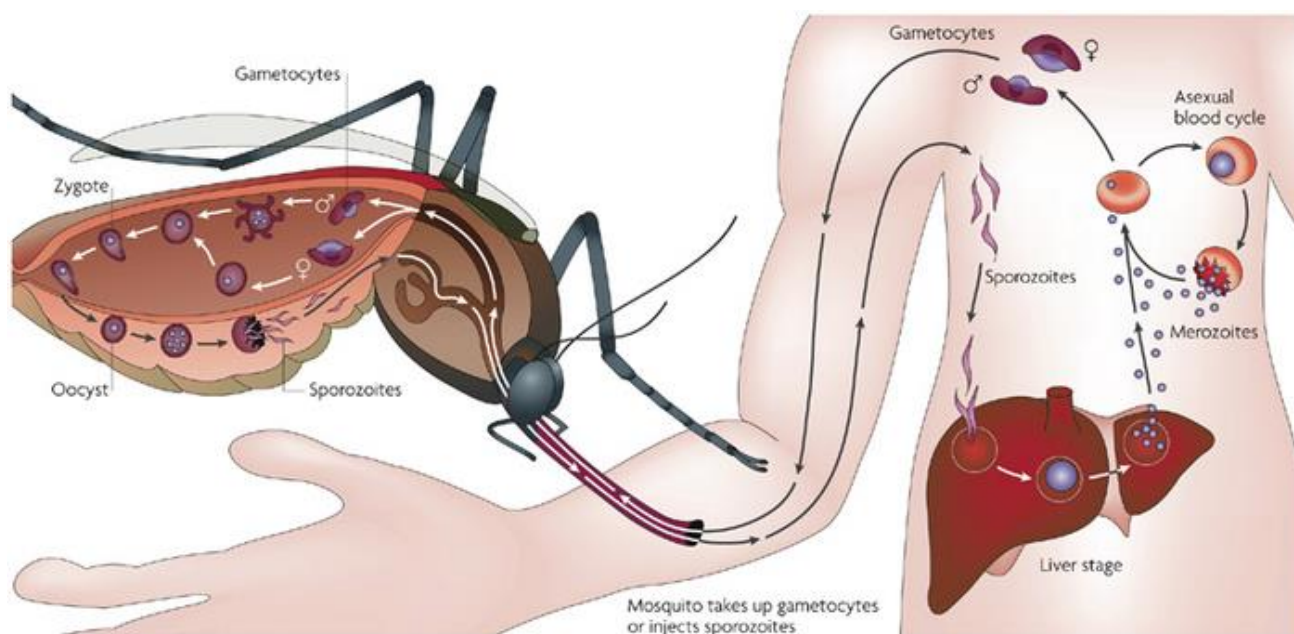
La malaria es una enfermedad causada por un protozoo del género *Plasmodium*. Se trata de un apicomplejo de la clase *Hematozoa*, familia *Plasmodiidae*. Se sabe que existen 5 especies que son capaces de infectar al hombre, *Plasmodium falciparum* (responsable del 95% de muertes por malaria), *P. vivax* (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)

La clínica de los casos más graves, producida generalmente por la especie más agresiva, *P.falciparum*, suele incluir fiebre alta, escalofríos, diarrea, cefalea, y en pocas horas puede evolucionar a un cuadro severo con alteración hepática, renal, trastornos de la coagulación, edema

pulmonar y cerebral, encefalopatía, coma y muerte. Incluso los casos leves pueden evolucionar rápidamente a una forma mortal, por lo que un diagnóstico y tratamiento precoz son esenciales. La letalidad sin tratamiento oscila entre el 10 y el 40%.

Las otras formas de paludismo humano por lo general no amenazan la vida de forma inmediata. En las infecciones por *P.vivax*, *P.ovale* y *P.malariae* el cuadro se presenta como fiebre recurrente y malestar general de varios días, con fuertes escalofríos y cefalea, que culmina con sudores profusos. Tras un lapso de tiempo sin fiebre se repite el ciclo con una cierta periodicidad según la especie infectante. Tras superar esta primoinfección pueden ocurrir recaídas, causadas por hipnozoitos (formas latentes de *P.vivax* o *P.ovale* en el tejido hepático) que se reactivan y con ello persisten las crisis de clínica palúdica durante años, incluso toda la vida. Estas recaídas no se dan en las formas producidas por *P.falciparum* ni *P.malariae*, pero si pueden existir recaídas en las 4 formas, que no se deben a hipnozoitos, sino a una elevación de la parasitemia, anteriormente limitada, por factores que de algún modo disminuyan la inmunidad del huésped. (4)

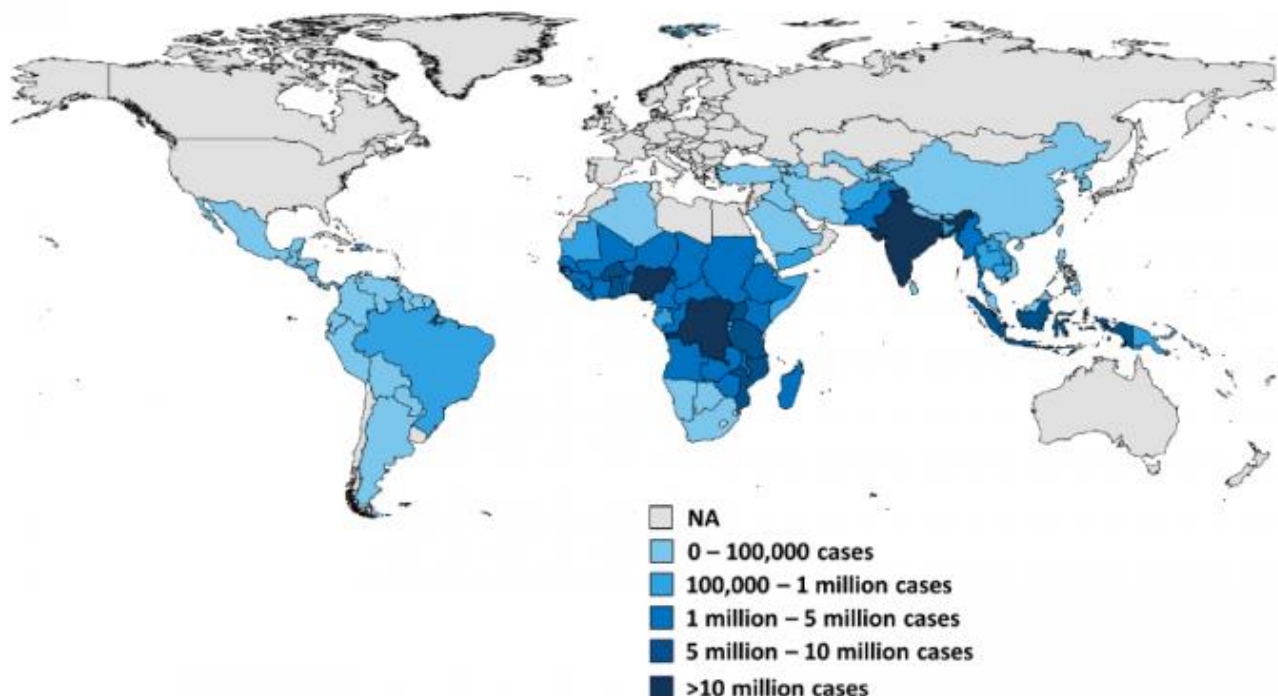
Este parásito se caracteriza por un ciclo biológico indirecto, que se mantiene entre el hombre (hospedador definitivo) y un mosquito que actúa como vector o transmisor biológico, siendo este, hembras hematófagas del género *Anopheles*. En el hombre se llevará a cabo la esquizogonia primero en el hígado y luego en la sangre. También se formarán macro y microgametocitos que serán los encargados de llevar a cabo la reproducción sexual (gamogonia) en el mosquito. Posteriormente, en el vector se producirá la esporozoitogénesis, dando lugar a esporozoitos que serán los encargados de infectar al hombre iniciando su ciclo antropológico. (5)



La diversidad genética le confiere a Plasmodium 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, así como del fracaso de las medidas empleadas con el objetivo de erradicarlo. (1)

Alrededor de 3 200 millones de personas (la mitad de la población mundial) están expuestas al paludismo. En 2015 hubo unos 214 millones de casos de la enfermedad, que, según las estimaciones, costaron la vida a 438 000 personas. (6)

## Estimated Malaria Cases, 2012



SOURCE: Kaiser Family Foundation, <http://kff.org/globaldata/>, based on WHO, World Malaria Report 2013; December 2013.



### *P. falciparum*: tratamiento

*P. falciparum* es responsable de la forma más grave de la enfermedad, hasta tal punto que este parásito puede conducir a la muerte si no se realiza el correcto diagnóstico, identificándose a tiempo sus complicaciones e instaurándose de manera urgente un tratamiento adecuado. Según la guía de la OMS para el tratamiento de la malaria las pautas de tratamiento son diferentes en función de si se trata de un paludismo no complicado, o de la forma grave de la enfermedad.

Tratamiento de la malaria no complicada producida por *P. falciparum*

Se define como malaria no complicada aquella en la que el paciente presenta síntomas de malaria y ha dado positivas las pruebas de diagnóstico parasitológico (microscopía o test rápido de diagnóstico de malaria) pero que, sin embargo, no presenta signos de malaria severa.

Los objetivos terapéuticos en el tratamiento de este tipo de malaria son curar la infección lo más rápido posible y evitar que evolucione a la enfermedad grave. Con “curar” se refiere a la eliminación completa del parásito en sangre. Desde el punto de vista de salud pública, el objetivo del tratamiento es reducir la transmisión de la infección y prevenir la aparición y propagación de la resistencia a los fármacos antipalúdicos.

Para el tratamiento del paludismo no complicado por *P. falciparum*, la OMS recomienda los tratamientos combinados basados en la artemisinina (TCA). Esta terapia consiste en la combinación de un derivado de artemisinina de acción rápida junto con otro fármaco de larga duración (eliminación más lenta). El derivado de artemisinina elimina rápidamente los parásitos de la sangre (reduciendo el número de parásitos aproximadamente en 10000 por cada ciclo asexual de 48 horas) y además, es activo en el ciclo sexual del parásito que tiene lugar en el vector (la hembra del mosquito *Anopheles*). La administración conjunta de un fármaco de semivida mayor, tiene como finalidad evitar el desarrollo de resistencias a artemisinina y además sirve como profilaxis en el periodo de post-tratamiento.

Los cinco TCA recomendados para el tratamiento de paludismo no complicado producido por *P. falciparum* son:

1. arteméter + lumefantrina
2. artesunato + amodiaquina
3. artesunato + mefloquina
4. artesunato + Sulfadoxina/pirimetamina
5. dihidroartemisinina + piperazina

La duración recomendada del TCA es de tres días, esto cubre dos ciclos asexuales del parásito y asegura que solo quede una pequeña parte en sangre, la cual será eliminada por el fármaco combinado de larga duración. Los tratamientos de menor duración (uno o dos días) no están recomendados, ya que son mucho menos efectivos. (7)

En cuanto a la dosificación, es esencial alcanzar concentraciones suficientes de antimalárico para asegurar la curación. La dosificación recomendada a continuación para cada combinación de fármacos, proviene de la relación entre dosis, farmacocinética, farmacodinámica y seguridad.



1. arteméter + lumefantrina:

Se recomienda una dosis total de 5-24 mg/kg peso de arteméter y 29-144 mg/kg peso de lumefantrina, en dos veces al día durante tres días (haciendo un total de seis dosis)

peso (kg)	dosis (mg) de arteméter + lumefantrina 2 veces al día durante 3 días
5 a < 15	20 + 120
15 a < 25	40 + 240
25 a < 35	60 + 360
> 35	80 + 480

2. artesanato + amodiaquina

Se recomienda una dosis de 4 (2-10) mg/kg peso al día de artesunato y 10 (7.5-15) mg/kg peso al día de amodiaquina, una vez al día durante tres días.

peso (kg)	dosis (mg) de artesunato + amodiaquina 1 vez al día durante 3 días
4.5 a < 9	25 + 67.5
9 a < 18	50 + 135
18 a < 36	100 + 270
> 36	200 + 540

3. artesanato + mefloquina

Se recomienda una dosis de 4 (2-10) mg/kg de peso al día de artesunato y 8.3 (5-11) mg/kg peso al día de mefloquina, una vez al día durante tres días.

peso (kg)	dosis (mg) de artesunato + mefloquina 1 vez al día durante 3 días
5 a < 9	25 + 55
9 a < 18	50 + 110
18 a < 30	100 + 220
> 30	200 + 440

4. artesanato + sulfadoxina/pirimetamina

Se recomienda una dosis de 4 (2-10) mg/kg de peso al día de artesunato durante tres días y una sola administración de, al menos, 25/1.25 (25-70/1.25-3.5) mg/kg de peso de sulfadoxina/pirimetamina administrado en una sola dosis.

peso (kg)	dosis (mg) de artesunato diaria durante 3 días	dosis (mg) de sulfadoxina/pirimetamina administrada en una sola dosis
5 a < 10	25	250/12.5
10 a < 25	50	300/25
25 a < 50	100	1000/50
> 50	200	1500/75

### 5. dihidroartemisinina + piperazina

Se recomienda una dosis de 4 (2-10) mg/kg peso al día de dihidroartemisinina y 18(16-27) mg/kg peso al día de piperazina administrado en una sola toma al día en adultos y niños con peso igual o superior a 25 kg. En el caso de niños con un peso inferior a 25 kg, la dosis recomendada es de 4 (2.5-10) mg/kg peso al día de dihidroartemisinina y 24 (20-32) mg/kg peso al día durante tres días.

peso (kg)	dosis (mg) de dihidroartemisinina + piperazina diaria durante 3 días
5 a < 8	20 + 160
8 a < 11	30 + 240
11 a < 17	40 + 320
17 a < 25	60 + 480
25 a < 36	80 + 640
36 a < 60	120 + 960
60 a < 80	160 + 1280
> 80	200 + 1600

### Tratamiento del paludismo grave por *P. falciparum*

La malaria grave se define por la presencia de signos clínicos o de laboratorio de disfunción de órganos vitales, debiéndose casi todas las muertes por paludismo a *P. falciparum*. Por ello, en la práctica clínica no se debe esperar mucho a iniciar el tratamiento parenteral en todo caso sospechoso, aunque en el momento no se disponga de laboratorio.

A continuación se presentan algunas de las características del paludismo grave. Estas manifestaciones pueden aparecer aisladamente, aunque lo más frecuente es que se combinen en un mismo paciente:

- deterioro de la consciencia (incluido el coma)
- postración, es decir, debilidad generalizada que impide que el paciente se siente, se ponga de pie o camine sin ayuda
- convulsiones múltiples: más de dos episodios en 24 horas
- respiración profunda y dificultosa (respiración acidótica)

- edema pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio
- colapso respiratorio o choque
- lesiones renales agudas
- ictericia clínica y signos de disfunción de otros órganos vitales
- sangrado anormal

Si no se puede obtener fácilmente confirmación parasitológica del paludismo, se iniciará el tratamiento parenteral basándose en el cuadro clínico.

Para tratar el paludismo grave, los antipalúdicos se administrarán por vía parenteral durante un mínimo de 24 horas, aunque el paciente tolere medicación oral antes. Tras esto, se administrará al paciente una tanda completa del TCA que sea eficaz en la zona donde se adquirió la enfermedad. El tratamiento consiste en la administración de artesunato intravenoso. Si no se dispone de artesunato, se administrará arteméter intramuscular o quinina intravenosa. Si no es posible la administración intravenosa, el artesunato o la quinina se pueden administrar por vía intramuscular en la cara anterior del muslo. Cuando no sea posible el tratamiento parenteral con artesunato o quinina, se deben administrar supositorios de artemisinina o sus derivados, antes de remitir al paciente a otro centro.

Para calcular la dosis de artesunato, arteméter o quinina en mg/kg peso corporal, es necesario pesar a todos los pacientes. Si esto no se pudiera, se debe hacer una estimación aproximada del peso.

Además del tratamiento de la infección, es necesario también tratar las manifestaciones clínicas, como las convulsiones (para las cuales se utilizarán benzodiazepinas), vigilar la hidratación, para evitar que ésta sea insuficiente o excesiva, controlar la temperatura, etc. En definitiva, proporcionar buenos cuidados de enfermería es de importancia vital, sobre todo en los casos en los que el paciente está inconsciente. (8)

### ***Resistencia de *P. falciparum* al tratamiento con artemisinina.***

Como hemos visto en el apartado anterior, el tratamiento del paludismo, tanto del no complicado, como de su forma más grave, se centra en los tratamientos combinados basados en artemisinina (TCA). Sin embargo, recientes informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertan del desarrollo de resistencia a estos antimaláricos, que han aparecido en algunas zonas de la frontera entre Camboya y Tailandia.

La resistencia a artemisinina se define como un retraso en la eliminación del parásito de la sangre. Se trata, por tanto, de una resistencia parcial, ya que se elimina pero de manera más lenta.

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. La lista de mutaciones asociadas a artemisinina está evolucionando y, por tanto, también la definición de resistencia a artemisinina evolucionará basándose en los nuevos descubrimientos. La actual definición de resistencia a artemisinina, contempla dos casos:

- Sospecha de resistencia a artemisinina: definida por una elevada prevalencia en el retraso del aclaramiento del parásito o una elevada prevalencia de mutaciones K13.
- Resistencia a artemisinina confirmada: cuando hay una combinación de las dos, es decir, un retraso en el aclaramiento del parásito y mutaciones K13 de resistencia confirmadas en el mismo paciente.

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 y I543T, mientras que en el oeste (China, Myanmar y Tailandia) eran frecuentes F446L, N458Y, P574L y R561H.

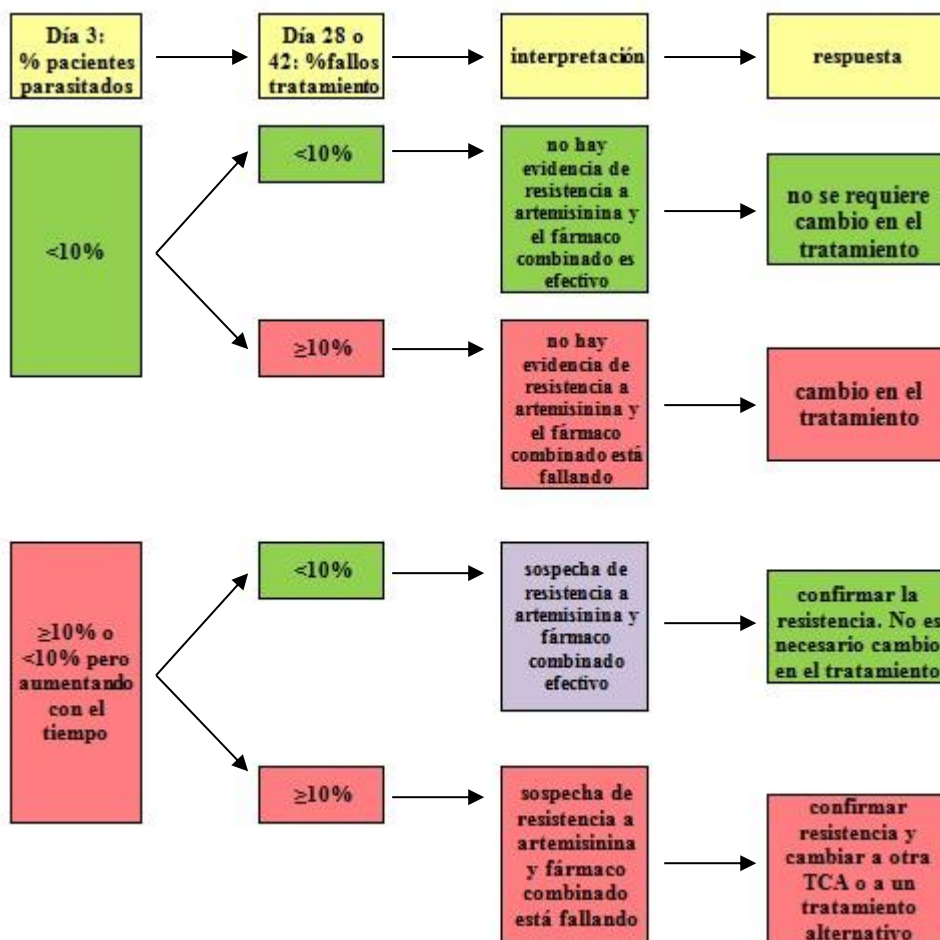
La tabla que aparece a continuación, contiene una lista (que ha de seguir actualizándose) con alelos candidatos (relacionados con el retraso en la eliminación de parásitos de la sangre) y de mutaciones validadas de alelos de K13 (mediante datos in vitro e in vivo)

MUTACIÓN K13	CLASIFICACIÓN
E252Q	no asociado
P441L	candidato
F446I	candidato
G449A	candidato
N458Y	candidato
Y493H	validado
R539T	validado

MUTACIÓN K13	CLASIFICACIÓN
I543T	validado
P553L	candidato
R561H	validado
V568G	candidato
P574L	candidato
A578S	no asociado
C580Y	validado

Una rutina de monitorización de la eficacia terapéutica de los TCA es esencial para realizar los cambios pertinentes en la política de tratamiento, así como para detectar a tiempo cualquier cambio en la susceptibilidad de *P. Falciparum* a los fármacos antipalúdicos. Actualmente la OMS recomienda realizar estudios de eficacia terapéutica de los TCAs de primera y segunda línea cada

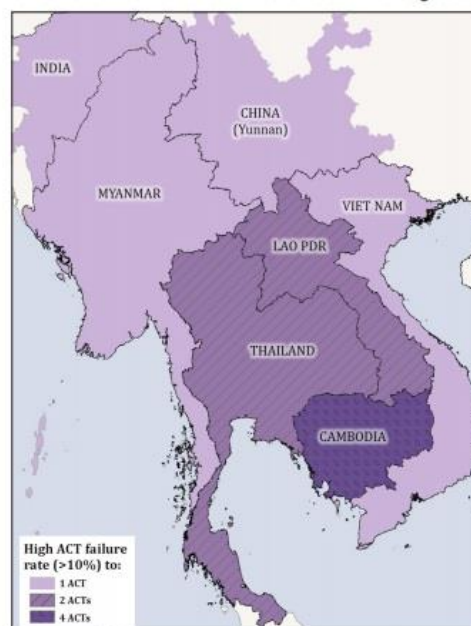
dos años en aquellas zonas donde *P. Falciparum* es endémico. El siguiente esquema explica el proceso de toma de decisiones basado en los estudios de eficacia terapéutica:



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. (9)

A pesar de la aparición de resistencia parcial a artemisinina en la subregión del Gran Mekong, los tratamientos con TCA continúan siendo los más eficaces en el tratamiento del paludismo no complicado. La

Situation of ACT failures in the Greater Mekong subregion



mayoría de los pacientes consiguen alcanzar la curación siempre que el fármaco combinado siga manteniendo su eficacia. Sin embargo, la rutina de monitorización debe continuar para asegurar que los TCA siguen siendo efectivos y para prevenir y detectar a tiempo la aparición de resistencia.

### *Plan Mundial de Contención de la Resistencia a la Artemisinina*

“12 DE ENERO DE 2011 | GINEBRA - El mundo corre el riesgo de perder su tratamiento más potente contra la malaria, a menos que se adopten rápidamente medidas para prevenir la aparición y propagación de formas farmacorresistentes del parásito que la causa, según un nuevo plan de acción dado a conocer hoy por la Organización Mundial de la Salud y la Alianza para Hacer Retroceder el Paludismo.”

Según este comunicado de la OMS se habla de la elaboración de un distinguido plan para evitar la aparición de estas resistencias en colaboración con los miembros del Programa Mundial sobre Paludismo de la OMS tras consultar a más de cien expertos en malaria de la Roll Back Malaria Partnership (Alianza para Hacer Retroceder el Paludismo), usando para ello fondos proporcionados por la Fundación Bill y Melinda Gates.

El Plan Mundial de Contención de la Resistencia a la Artemisinina describe a grandes rasgos las medidas necesarias para frenar y prevenir la resistencia a las artemisininas. En algunas zonas de la frontera entre Camboya y Tailandia ha aparecido ya resistencia a las artemisininas. Aunque los tratamientos basados en artemisinina tienen hoy una eficacia superior al 90% en todo el mundo, es fundamental actuar rápidamente. Si estos tratamientos fallan, muchos países no tendrán nada para reemplazarlos, para lo cual se propone la actuación en cinco frentes: (10)

#### 1. Detener la propagación de las formas resistentes del parásito

Una agenda de control de la malaria plenamente financiada y puesta en práctica, conforme a lo indicado en el *Plan de Acción Mundial contra el Paludismo*, abordaría muchas de las necesidades relacionadas con la contención y prevención de la resistencia a la artemisinina. Sin embargo, se necesitarán fondos adicionales para frenar la propagación de las formas resistentes del parásito en las zonas donde hay signos de resistencia a la artemisinina. El plan mundial estima que se requerirán US\$ 10-20 adicionales por persona en las zonas con resistencia confirmada (frontera entre Camboya y Tailandia), y US\$ 8-10 por persona en las zonas en riesgo de la zona del Gran Mekong.

2. Intensificar el seguimiento y vigilancia de la resistencia a la artemisinina

La OMS estimó en 2010 que, de los 75 países que deberían realizar de forma sistemática pruebas de eficacia de los TCA, solo 31 las hacían efectivamente. Existe el riesgo de que en las zonas no sometidas a vigilancia permanente la resistencia a la artemisinina se extienda de forma imperceptible.

3. Mejorar el acceso a las pruebas diagnósticas del paludismo y a un uso racional de los TCA

Estos tratamientos se usan con frecuencia en casos de fiebre no causada por la malaria. El uso innecesario de los TCA aumenta el riesgo de resistencia. A fin de reducir el número de pacientes tratados de ese modo pese a no sufrir la enfermedad, la OMS recomienda que se hagan las pruebas de diagnóstico en todos los casos sospechosos de malaria antes de iniciar el tratamiento.

4. Invertir en las investigaciones relacionadas con la resistencia a la artemisinina

Urge desarrollar técnicas más rápidas de detección de la aparición de resistencia, así como nuevas clases de medicamentos antipalúdicos que puedan reemplazar eventualmente a los TCA.

5. Alentar la adopción de medidas y movilizar recursos

Para que el plan mundial tenga éxito, las numerosas partes interesadas deberán articular una respuesta bien coordinada y suficientemente financiada a nivel mundial, regional y nacional. (10)



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Una vez desarrollada esta revisión bibliográfica, queremos resaltar tres puntos que, en nuestra opinión, son los más interesantes.

En primer lugar, sabemos que el parásito que causa la malaria es un enemigo difícil. Como se ha comentado antes, 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. Consideramos que, este hecho es el principal inconveniente a la hora de desarrollar vacunas efectivas que pudieran controlar la transmisión de la enfermedad o incluso erradicarla. La solución a este dilema no solo se basa en una inversión para la investigación, si no en una concienciación y colaboración de los países implicados.

Para continuar, queremos resaltar la importancia que tienen un diagnóstico y tratamiento precoces a la hora de enfrentarnos al paludismo, sobre todo cuando se trata de las formas de malaria grave. Esto se ve contrastado, por otro lado, con la necesidad que explica la OMS en el plan mundial de contención de preservar el inicio de tratamientos con TCA hasta que se confirme el diagnóstico de malaria sensible a artemisinina. Aquí es dónde surge el problema; por una parte, con un tratamiento precoz se evitaría una complicación de la enfermedad, pero por otro lado, se darían otros casos (prediagnóstico) en los que los TCA no serían eficaces, dando lugar a un aumento de la probabilidad de aparición de resistencias a los mismos. ¿Se podría decir que el uso indiscriminado de los TCA para el tratamiento de cuadros clínicos similares a malaria por definición, es verdaderamente, uso irracional de antimaláricos? Según la OMS, sí. Es más valioso no perder la mejor arma con la que cuenta la humanidad hoy en día contra la malaria, que la evolución a peor diagnóstico de algunos casos de malaria sensible a TCA sin tratar. Por tanto, bajo nuestro punto de vista, sería primordial invertir en investigación de herramientas de diagnóstico precoz y sensibilidad a los tratamientos antimaláricos de los que disponemos.

Para terminar, en cuanto al tratamiento en sí, es muy importante que éste sea siempre combinado, evitando el uso de la artemisinina en monoterapia, lo que promovería el desarrollo de resistencia. Teniendo esto en cuenta, 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. Además, la combinación de los dos principios activos en un solo comprimido, reduciría la posibilidad de emplearlos individualmente como monoterapia.

## 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/](http://www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/overview/es/).
4. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior. AMSE. [Online].; 2016. Available from: [http://www.amse.es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=83:paludismo-epidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50](http://www.amse.es/index.php?option=com_content&view=article&id=83:paludismo-epidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50).
5. Pinilla Sanzo F. Apuntes parasitología. Cuellar, Carmen Madrid; 2011.
6. World Health Organization. WHO. [Online].; 2015. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/malaria/es/>.
7. World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. Tercera edición ed.: World Health Organization.
8. World Health Organization. Tratamiento del Paludismo Grave: manual práctico. Tercera Edición ed. Ginebra: World Health Organization; 2013.
9. World Health Organization. Artemisinin and artemisinin-based combination therapy resistance: status report Geneva: World Health Organization; 2016.
10. World Health Organization. WHO. [Online].; 2011. Available from: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/malaria\\_therapies\\_20110112/es/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/malaria_therapies_20110112/es/).

