



RESISTENCIA AL TRATAMIENTO COMBINADO CON ARTEMISINA (TCA) EN *Plasmodium falciparum*

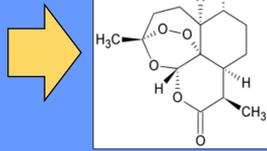
Autor: Román Cordero Aparicio

Trabajo de Fin de Grado, Junio 2018, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

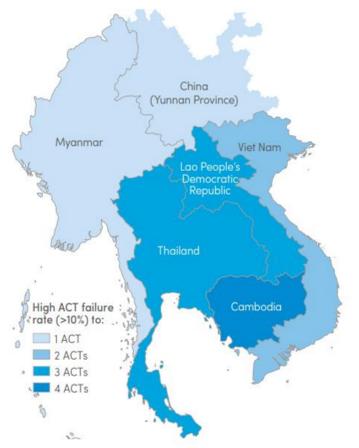
ARTEMISINA → Derivado semisintético de la planta *Artemisia annua* utilizado como tratamiento de 1ª elección en paludismo no complicado por *P.falciparum* y en las formas resistentes a los tratamientos convencionales

- Antiguamente = Remedio en medicina tradicional China
- 1971 = Propiedades antimaláricas en primates
- 2002 = Reducción significativa de la sensibilidad a artesunato
- Actualidad = Resistencia instaurada en el Gran Mekong



En los últimos años se ha estancado el avance en la lucha mundial contra el paludismo; y sus cifras, así lo revelan: 216 millones de casos en 2016 (5 millones más con respecto a 2015)

Todo esto acompañado de una mayor tasa de fracaso terapéutico en la región del Gran Mekong, ha hecho saltar las alarmas.



OBJETIVOS

Realizar un análisis crítico de la situación del TCA (hoy por hoy tratamiento de primera elección contra el paludismo causado por *P. falciparum*) en cuanto a:

- La aparición de nuevas resistencias a Artemisina en el sudeste asiático
- Las medidas que se están considerando en el panorama científico para abordar dicha resistencia

METODOLOGÍA

- Revisión bibliográfica de artículos, ensayos y revistas de actualidad
- Buscadores empleados: Science Direct, PubMed, Google académico
- Datación de los artículos y publicaciones → Últimos 5 años

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

DOS SON LOS CAUSANTES PRINCIPALES DE LA RESISTENCIA

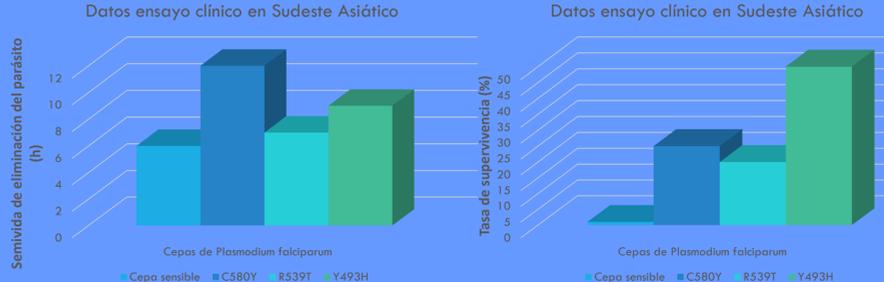
1 MUTACIONES EN EL GEN PfKelch13

2 RESPUESTA DE ESTRÉS CELULAR MEJORADA

1

Aunque hay descritos numerosos polimorfismos, 3 de ellos son los más prevalentes en las cepas resistentes: **C580Y, R539T, Y493H**. Asociadas a estas mutaciones se han encontrado 4 puntos clave que encuadran en líneas generales la resistencia:

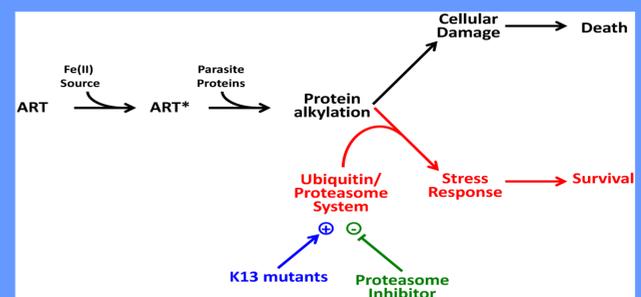
- Los parásitos presentan una sensibilidad disminuida durante 1/3 de su ciclo de vida, debido a una prolongación en la etapa de anillo (menos susceptible a artemisina), frente a la etapa de trofozoito.
- Aumento de la concentración de la enzima PfPI3K (diana del fármaco artemisina y enzima clave en el funcionamiento celular del parásito)
- Aumento de la semivida de eliminación del parásito
- Aumento de la tasa de supervivencia



2

Estudios en pacientes con malaria aguda por *P. falciparum* han demostrado que la resistencia a artemisina está asociada con una mayor expresión de las vías de respuesta de proteína plegada (UPR) que implica a los principales complejos de chaperona; concretamente el ER-located PROSC y el TRiC.

Estos descubrimientos sugieren que los parásitos resistentes permanecen en un estado de desarrollo ralentizado en la forma prematura de anillo, mientras que sus vías UPR hiper-reguladas mitigan el daño proteico causado por artemisina, produciendo un aumento en la semivida de eliminación del parásito.



MEDIDAS DE CONTENCIÓN Y ERRADICACIÓN DE LA RESISTENCIA

Incluso ahora que los TCA comienzan a fallar cada vez más, transmitir el mensaje de que la resistencia a artemisina es una emergencia sanitaria, sigue resultando difícil. La urgencia de una contención rápida se vuelve más prominente ahora que observaciones recientes muestran que, con el tiempo, las diferentes mutaciones de PfKelch13 están convergiendo hacia una única mutación: **C580Y**; la cual presenta un potencial de propagación mucho mayor. Para combatir esto los esfuerzos de las agendas de contención y eliminación deberán superponerse en gran medida y elaborar planes de actuación como los que señalamos continuación



SERVICIOS COMUNITARIOS



ARMS: VIGILANCIA MOLECULAR DE LA RESISTENCIA A ANTIMALÁRICOS



ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS (Prolongar el tratamiento actual de 3 a 6 días)



CONTROL DE VECTORES



ADMINISTRACIÓN MASIVA DE MEDICAMENTOS



VACUNACIÓN

CONCLUSIONES

La artemisina es un fármaco de acción rápida y su efectividad máxima aparece sobre las formas de **trofozoito**. Por tanto, tras la aparición de parásitos con el estadio de anillo prolongado y la etapa de trofozoito disminuida, la ventana de exposición al fármaco se ha visto bastante reducida.

Para superar esto, se han sugerido algunas estrategias, pero sin duda la más coherente ha sido la de **ampliar la duración del tratamiento actual con artemisina de 3 a 6 días**, aumentando la probabilidad de exponer la etapa de trofozoito al fármaco.

Y aunque se necesitan más estudios para determinar si la eficacia de los TCA actuales aumenta cuando se administran periodos más largos de tratamiento; creemos que la artemisina y sus derivados continuarán sirviendo como potentes medicamentos para salvar vidas si se administran de forma racional. Mientras tanto, las cepas que han sido etiquetadas como resistentes deberán redefinirse como **"tolerantes"**; ya que la artemisina, administrada en un régimen diferente, puede seguir ostentando en el tratamiento de la malaria, el papel principal.

CONSULTE AQUÍ EL TRABAJO COMPLETO

