



Junio 2022

Grupo de Trabajo de Patología importada

Revisores

David Torres Fernández. Instituto de Salud Global (ISGlobal), Manhica, Mozambique. Luis M. Prieto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Referencia del artículo

Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, Katuro OT, Tachibana SI, Yamauchi M, Opió W, Emoto S, Anywar DA, Kimura E, Palacpac NMQ, Odongo-Aginya EI, Ogwang M, Horii T, Mita T. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Africa. *N Engl J Med.* 2021;385:1163-71. DOI: 10.1056/NEJMoa2101746

Pregunta y tipo de estudio

¿Existe resistencia a los derivados de artemisina para el tratamiento de la malaria en África? Estudio observacional prospectivo en el norte de Uganda.

Resumen

Estudio observacional prospectivo de 240 pacientes ingresados por malaria por *P. falciparum* con alta parasitemia (> 10.000 parásitos por microlitro) que recibieron tratamiento con terapias combinadas con derivados de la artemisina, inicialmente con artesunato intravenoso, en un hospital del norte de Uganda en el periodo de 2015 a 2019. La edad mediana de los pacientes era de 2,6 años (RIC 1,4-4,0). Catorce (5,8%) pacientes mostraron enlentecimiento en el aclaramiento de la parasitemia (lo que se considera resistencia parcial *in vivo*), definida como una vida media de eliminación del parásito >5 horas. De estos 14 pacientes, 13 eran portadores de parásitos con mutaciones en el gen *kelch13* (siendo los alelos más frecuentes: A675V y C469Y). Estas mutaciones se asociaron con semividas prolongadas de eliminación y mayor supervivencia de los parásitos en los estudios *ex vivo*. A pesar de ello, no se registraron fallos terapéuticos. Además, la prevalencia de parásitos con mutaciones en el gen *kelch13* aumentó del 3,9% en 2015 al 19,8% en 2019 en esa región.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Las terapias combinadas basadas en derivados de la artemisina son el pilar fundamental del tratamiento de la malaria en el momento actual. Desde su introducción, han aparecido resistencias tanto al fármaco acompañante (lumefantrina, piperaquina, etc.) como al propio derivado de la artemisina, lo que supone una amenaza al éxito terapéutico y a la salud global.

La resistencia a los derivados de la artemisina se presenta no como una cuestión binaria (sensible o resistente), sino como un enlentecimiento en el aclaramiento de la parasitemia, denominada resistencia parcial. Desde la primera década de los años 2000, aparecieron y se expandieron mutaciones de resistencias en el Sudeste Asiático (región del Gran Mekong, donde han emergido todas las resistencias previas a otros fármacos) junto a los consecuentes fallos terapéuticos. Sin embargo, en el continente africano, donde hay mayor carga de enfermedad, la detección de resistencias había sido anecdótica.

Este elegante estudio epidemiológico combina el estudio clínico con análisis parasitológicos *ex vivo*, mostrando que la aparición de resistencias a los derivados de la artemisina en algunas regiones de África Subsahariana es una realidad documentada y creciente. Un hallazgo interesante es que la emergencia de estas mutaciones es independiente de las del continente asiático (y no por importación de éstas). Sin embargo, sí que presentan diseminación y expansión de forma local.

De las múltiples mutaciones descritas, destacan las del gen *kelch13*. Muchos de estos marcadores moleculares están registrados por la Organización Mundial de la Salud, pero están en estudio y ampliación constante según se genera nueva evidencia. Así, se deduce que es urgente y necesario establecer un buen sistema de vigilancia epidemiológica en diferentes regiones de África Subsahariana para conocer las tasas de resistencia asociadas a la artemisina, describir las mutaciones asociadas y conocer su evolución temporal y regional.

En resumen, aunque las resistencias reportadas a derivados de la artemisina en África Subsahariana aún no suponen una situación crítica de fallo terapéutico generalizado, es necesario desarrollar nuevos fármacos y estudios en niños, que permitan encontrar tratamientos alternativos a los derivados de la artemisina en el futuro.