

# LA RESISTENCIA DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* A LA CLOROQUINA<sup>1</sup>

## Situación epidemiológica de las infecciones por *P. falciparum*

Durante los últimos 25 años, la malaria producida por *P. falciparum* en la Región de las Américas se ha registrado desde el sur de los Estados Unidos hasta el norte de la Argentina. Los principales vectores son los mosquitos del género *Anopheles* y del subgénero *Nyssorhynchus*. Hasta 1985, el mayor número absoluto de casos de malaria debidos a *P. falciparum* se concentró en seis países de la Región: el Brasil, Colombia, Haití, el Ecuador, El Salvador y Guatemala.

La incidencia anual de este parásito (IFA) por 1 000 habitantes durante ese período de 25 años permite clasificar a los países de la Región en tres grupos: El primero comprende seis países (la Argentina, Bolivia, Costa Rica, México, el Perú y Venezuela) con IFA promedios inferiores a 0,15. El segundo grupo incluye 12 países (Belice, el Brasil, Colombia, el Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, Nicaragua, Panamá, el Paraguay y la República Dominicana), donde las IFA no sobrepasan de 4,50. Los tres países del tercer grupo (Guayana Francesa, Haití y Suriname) tienen IFA superiores a 5,00.

## Tratamiento de las infecciones por *P. falciparum*

Desde 1956, el tratamiento normalizado consiste en la administración de una sola dosis (10 mg/kg de peso corporal) de cloroquina base o, en ocasiones, de amodiaquina a cada persona sometida a examen serológico para la detección de parásitos de la malaria. A partir de 1963 se han examinado entre 8 y 12 millones de muestras de sangre en la Región. Como norma general, los casos de infección por *P. falciparum* comprobados mediante diagnóstico parasitológico reciben, además del tratamiento del ataque agudo con la dosis única de cloroquina, otra dosis total de 25 mg/kg de cloroquina base administrada en dosis fraccionadas de 10 mg los días 0 y 1, seguidas de 5 mg/kg el día 2.

Por lo general, estas dosis no producen efectos colaterales y, si se producen, son habitualmente de intensidad moderada o leve y se limitan a trastornos gastrointestinales, mareos y cefalea. La administración crónica puede producir prurito, pigmentación cutánea, dermatosis, opacidad de la córnea y otras queratonosis, y retinopatías. La dosis única puede ocasionar malestar abdominal, náusea, vómito, cefalea, mareos, visión borrosa, debilidad física y mental, fatiga y prurito. Las reacciones más graves (colapso cardiovascular, trastornos neuromusculares, discinesia y sordera) son poco frecuentes.

<sup>1</sup> Basado en el trabajo del mismo título presentado por F. J. López Antuñaño, Programa de Enfermedades Tropicales, OPS, en el Seminario sobre Paludismo organizado por la Fundación Mexicana para la Salud. México, DF, 18 de junio de 1987.

En las mujeres gestantes, la cloroquina no ha demostrado tener un efecto ocitócico o de refuerzo en la contracción uterina una vez establecida, ni tampoco efectos teratógenos. Sin embargo, se han observado malformaciones en embriones de pollo inyectados con cloroquina junto con carbacol-neostigmina a las 96 horas de incubación.

### Mecanismo de acción de la cloroquina y resistencia de los plasmodios

Los avances en biotecnología e ingeniería genética han permitido clonar el gen de la deshidrogenasa láctica de *P. falciparum* y reproducir parcialmente su secuencia. Se han identificado enzimas específicas del parásito en otros patrones metabólicos y las nuevas técnicas para el estudio de aniones, aminoácidos, purinas y transportadores de la cloroquina han orientado a los investigadores hacia la identificación de los llamados "patrones de permeabilidad" a través de estructuras parecidas a los poros que se desarrollan en las membranas de los eritrocitos a medida que el parásito crece dentro de ellos. Además, se aisló el gen de los receptores de los merozoitos de *P. falciparum* para la glucoforina de los eritrocitos y se identificaron los factores metabólicos involucrados en la invasión de la célula huésped por el parásito.

En algunos estudios básicos sobre la resistencia a los medicamentos, se han identificado varios marcadores genéticos en las formas asexuadas eritrocitarias de plasmodios mantenidos *in vitro*. Los métodos de clonación de parásitos individuales han permitido demostrar una variación considerable en las subpoblaciones de plasmodios; así, las poblaciones clonadas a partir de muestras aisladas de pacientes con infecciones resistentes a múltiples fármacos, incluyen parásitos con un amplio margen de respuesta a los medicamentos que oscila desde una susceptibilidad extrema hasta una fuerte resistencia. Los parásitos resistentes a la cloroquina crecen con mayor vigor en cultivos *in vitro* que los parásitos susceptibles, lo cual indica que algunos de ellos tienen ventajas de orden biológico.

Se ha intentado explicar el mecanismo de resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina en función de la ferriprotoporfirina IX (producto parcial resultante de la digestión de la hemoglobina), la cual podría destruir las membranas del parásito si no estuviera combinada con una proteína del parásito para formar la hemozoína. Las objeciones en contra de esta hipótesis se basan en el conocimiento de que la digestión de la hemoglobina en *P. falciparum* resistente a la cloroquina se lleva a cabo de tal manera que la ferriprotoporfirina debe estar disponible en su asociación con

el medicamento. Una explicación alternativa sería que los plasmodios resistentes pueden alterar la permeabilidad de las membranas que afectan el acceso de la droga al parásito, independientemente del modo de acción del medicamento.

La toxicidad selectiva de algunos esquizotocidas sanguíneos se basa en su capacidad de concentración en los eritrocitos parasitados. Se ha observado que los aislados de parásitos resistentes reciben la cloroquina y otros fármacos relacionados menos eficientemente que los aislados sensibles, cuyo proceso para incorporarlo es dependiente del metabolismo de la glucosa.

## Resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina en América del Sur

Maberti, en 1960, describió el primer caso de resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina y, en 1961, Moore y Lanier elaboraron el primer informe sobre este tema. El interés despertado culminó, en 1962, con el establecimiento en Riberão Preto, Brasil, de un centro de investigaciones para determinar la respuesta clínica y parasitológica a la cloroquina en casos de malaria inducida. Se registraron las tasas de curación en relación con la dosis administrada, el tipo de ataque (primario o recrudescente) y los niveles del medicamento en el plasma sanguíneo, observándose que la proporción de curaciones guardaba relación directa con la dosis total administrada (esta proporción fue de 14% en ataques primarios y 52% en los recrudescentes). Los datos analizados en ese período mostraron que, para sucumbir, las poblaciones de parásitos de diferente origen requerían distintos niveles de concentración del medicamento en el plasma.

Un estudio de campo realizado en Mato Grosso, Brasil, publicado en 1971, indicó que la respuesta *in vivo* puede ser influenciada por variaciones individuales en la obtención de niveles útiles del medicamento en el plasma, en el grado de inmunidad de la persona tratada y en la susceptibilidad de las diferentes subpoblaciones de parásitos.

Las fallas para obtener la curación radical de las infecciones maláricas o para conseguir protección adecuada mediante la quimiopprofilaxis clínica podrían deberse a otras causas ajenas a la resistencia de los parásitos al medicamento. Cabe notar, por ejemplo, la posibilidad de una concentración inadecuada de las formas activas del medicamento debida a malabsorción, a diferencias en su metabolismo o a regímenes y formulaciones de dosis incorrectos.

## Pruebas recomendadas por la OMS para el estudio de la susceptibilidad de *P. falciparum* a la cloroquina

**Pruebas *in vivo*.** Estas miden la respuesta parasitológica y clínica de las infecciones producidas por *P. falciparum* a diferentes esquemas de administración de cloroquina. En estos casos, se tiene en cuenta el comportamiento fisiopatológico de la infección y se miden parámetros elementales (número de parásitos asexuados por microlitro de sangre, hematócrito, hemoglobina,

glóbulos blancos, plaquetas, transaminasas, fosfatasas, glucosa, creatinina, etc.). Debe prestarse atención especial a la presencia de vómito, diarrea y fiebre en el enfermo.

Estas pruebas son capaces de diferenciar con certeza las infecciones susceptibles (S) de las infecciones resistentes (R); por lo tanto, permiten obtener información *in loco* sobre la utilidad de la dosis patrón de cloroquina (25 mg/kg) administrada en tres días. La interpretación de la prueba se basa en los principios siguientes:

Si al sexto día después de iniciado el tratamiento (día 0) no se observan formas asexuadas y estas no reaparecen durante el período de cuatro semanas de seguimiento, la infección es susceptible (S).

Si las formas asexuadas desaparecen por lo menos durante 48 horas en la primera semana de seguimiento diario y reaparecen durante el seguimiento prolongado hasta 28 días, la infección es resistente en grado RI.

Si, durante las primeras 48 horas después de iniciado el tratamiento, los parásitos asexuados persisten, pero en una proporción de 25% o menos que el día 0, la infección es resistente en grado RII y el enfermo requiere un esquema terapéutico diferente.

Si las formas asexuadas en la sangre no disminuyen a menos de 75% al cabo de 48 horas, o siguen aumentando, la infección es resistente en grado RIII y el enfermo requiere una evaluación clínica completa y atención especializada. Si el enfermo tiene parasitemia superior a 1% (50 000/ $\mu$ l), debe considerarse como un caso de emergencia y ser remitido a la unidad de cuidados intensivos.

**Pruebas *in vitro*.** La *macroprueba estándar de la OMS* consiste en incubar alícuotas de 1 ml de sangre desfibrinada a 38 °C durante 24 horas, con objeto de medir el efecto de diferentes dosis de cloroquina en la maduración de los esquizontes en comparación con alícuotas de la misma muestra de sangre sin medicamento.

La *microprueba estándar de la OMS* requiere una cantidad mínima de sangre del paciente (0,1 ml), lo cual facilita su práctica, sobre todo en los niños. La maduración de los esquizontes se consigue incubando la sangre parasitada con el apoyo de un medio de cultivo (RPMI 1640), en una atmósfera de CO<sub>2</sub> durante 24 a 30 horas.

## Comentarios



Si la recolección de especímenes no se maneja adecuadamente y con suficiente cuidado, los resultados pueden ser falsos aun cuando se utilicen las técnicas más avanzadas. Las pruebas pueden ser afectadas por la calidad de los tubos de ensayo o por la exposición de la muestra a la luz solar; las concentraciones de cloroquina decrecen hasta un 40% en recipientes de vidrio. Por otra parte, existen dos factores inconmensurables en la interpretación de las pruebas *in vitro*: la selección de parásitos resistentes durante el procedimiento y la pérdida de medicamento por adsorción en el recipiente.

□ El uso indiscriminado de las drogas antimaláricas en gran escala podría ser la mayor causa de resistencia *in vivo* de los plasmodios a las mismas y es, con certeza, responsable de un gran número de reacciones deletéreas innecesarias. Salvo pocas excepciones, en la actualidad la OPS/OMS no recomienda la práctica de quimioprofilaxis en poblaciones de áreas endémicas (ya que origina condiciones para la selección de parásitos resistentes), siempre que se disponga de un medicamento seguro y eficaz.

□ El uso de los medicamentos antimaláricos dentro del concepto de erradicación de la enfermedad implicaba la eliminación de la infección por plasmodios en la comunidad. La reciente orientación de los programas hacia las estrategias de control, a cambio de las de erradicación, enfatiza la necesidad del diagnóstico específico y el tratamiento oportuno para prevenir la mortalidad y reducir la morbilidad. Este cambio debe llevar a la adopción de políticas aplicables dentro del contexto de la actual estrategia de atención primaria de salud para el control de la malaria. Existen, sin embargo, algunos impedimentos que dificultan la ejecución de esta estrategia en la Región; por ejemplo, aunque los medicamentos antimaláricos deberían estar disponibles en todos los niveles de atención, los canales de distribución son inadecuados y esos medicamentos no son accesibles a grandes segmentos de la población. Una manera razonable de mejorar la situación es que los países establezcan una política comprensiva que englobe la producción, distribución y utilización de las drogas antimaláricas, las características del personal de salud que las utilizará en los diferentes niveles, la adecuación de los sistemas de referencia y el grado de alerta y participación de la comunidad. □

## **Tecnología apropiada para América Latina**

Creado en 1979 en Valparaíso, Chile, el Centro de Estudios en Tecnología Apropiada para América Latina (CETAL) contribuye a desarrollar en esta Región una tecnología que se adapte a su realidad económica y social. Este propósito se refleja, por ejemplo, en la asistencia y capacitación técnica que brinda a diversas organizaciones populares y en la búsqueda de soluciones que realiza con miras a que en América Latina se produzca una mayor difusión e intercambio de información en materia de tecnología, para lo cual cuenta con un importante centro de documentación, pertenece a la Red SATIS y posee un servicio de información técnica. Las personas interesadas en obtener más detalles respecto a la labor de CETAL deben dirigirse a: Centro de Estudios en Tecnología Apropiada para América Latina, Casilla 197-V, Valparaíso, Chile.