

RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS

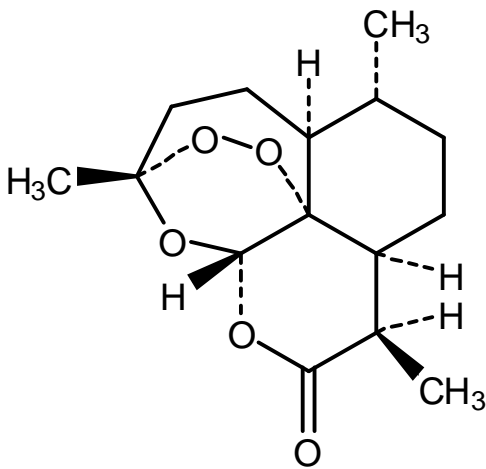
Los infortunios de la empobrecida nación de Camboya son especialmente visibles en la región occidental: niñas ofreciéndose en alquiler a la puerta de restaurantes a los que no se les permite el acceso, carreteras llenas de baches y plagadas de suciedad, y una ubicua señal de precaución: *Danger Mines!*.

Sin embargo, lo que escapa a la mirada descarnada es un problema más serio, en especial para el mundo exterior. El parásito que causa la variante más mortífera de la malaria, *Plasmodium falciparum*, está mostrando los primeros indicios de resistencia frente al medicamento más eficaz disponible en la actualidad.



Los medicamentos frente a la malaria que incluyen [artemisinina](#) en su composición se han considerado durante los últimos años como la mejor esperanza para reducir la incidencia de la malaria en África, donde, según estimaciones, más de 2.000 niños mueren diariamente debido a esta enfermedad parasitaria. Artemisinina es un compuesto de una planta herbácea, [Qinghaosu](#) (fotografía de la izquierda), usada en la medicina tradicional china.

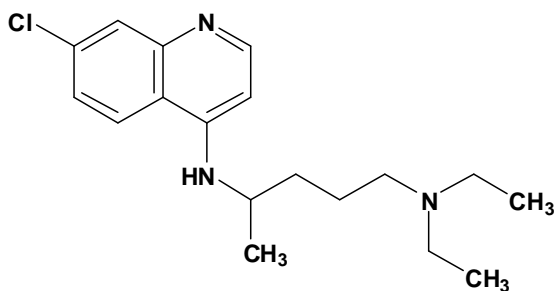




ARTEMISININA

La preocupación actual, más que justificada, es que la resistencia del parásito a artemisinina, se extienda por el mundo en los próximos años.

Aun cuando los estudios publicados (hasta 2009) solo han puesto en evidencia el fracaso terapéutico con artemisinina en dos pacientes en esta zona remota de Camboya, y no obstante la curación clínica de los mismos, el temor se fundamenta en que la resistencia a otros medicamentos antimaláricos siempre comienza a manifestarse en esta misma región (área fronteriza entre Camboya y Tailandia), expandiéndose, si bien muy lentamente, por el resto de mundo.

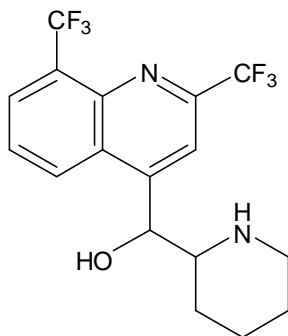


COLORQUINA

Ya en la década de 1950, las primeras cepas resistentes a la [Cloroquina](#) (el gran medicamento contra la malaria de la época), aparecieron en la misma región. Introducida inmediatamente después de la 2ª Guerra Mundial, la Cloroquina fue considerada una cura milagrosa frente a la malaria *falciparum*, la variante más letal de cuantas que causan el paludismo.

El parásito evolucionó, las cepas resistentes se expandieron, y la Cloroquina perdió toda su eficacia frente a la malaria *falciparum* en prácticamente todo el mundo, incluido África subsahariana. La expansión de las cepas resistentes no fue rápida, duró varios años. Es de suponer que suceda lo mismo con la artemisinina, por lo que el medicamento podrá continuar siendo útil durante los próximos años.

Para luchar contra los serotipos resistentes a la artemisinina, se procura que ésta se formule junto con otros principios activos antimaláricos (sobre todo, [Mefloquina](#)), al objeto de que los principios activos antimaláricos persistan en sangre durante más tiempo, contribuyendo a eliminar los serotipos resistentes a la artemisinina.



CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA

• HCl

Pero si la resistencia a la artemisinina se extiende, no hay nuevos medicamentos que puedan sustituirla, ni perspectivas favorables en un futuro inmediato. Los científicos documentaron cómo las variantes de malaria resistentes a la Cloroquina en la década de 1950, se expandieron primero a través de Tailandia, Birmania (actualmente: Myanmar) e India; para hacerlo a continuación por todo el continente africano al sur del Sahara, donde se producen la mayoría de fallecimientos relacionados con esta enfermedad, un millón de

personas cada año, aproximadamente.

Al objeto de prevenir la resistencia a los tratamientos con artemisinina, los Estados Unidos han dejado de lado consideraciones políticas y han aprobado un programa de investigación en Myanmar. La [Fundación Bill y Melinda Gates](#), ha donado 14 millones de \$ a los gobiernos camboyano y tailandés para ayudar a desarrollar un programa para limitar la expansión de la infección. El programa incluye el suministro de redes impregnadas de insecticida en las áreas infectadas con mosquitos transmisores, programas de vigilancia médica para todos los habitantes; así como visitas de sanitarios para valorar la eficacia de los medicamentos suministrados. Se establece una especial vigilancia entre los trabajadores temporeros que, desde siempre, han sido una ruta para la expansión de las epidemias.

Plasmodium falciparum es uno de los cuatro tipos de malaria; y, con mucho, es la variante más virulenta; siendo de hecho el responsable de casi todas las infecciones en los turistas y cooperantes que visitan zonas con malaria endémica. *Plasmodium falciparum* es la especie responsable de prácticamente todos los fallecimientos debidos a la malaria. El parásito, penetra en el torrente sanguíneo de las personas afectadas por medio de la picadura del mosquito portador del parásito (las hembras de distintas especies del género [Anopheles](#)), y tras dos semanas de incubación, el parásito se multiplica e invade los glóbulos rojos de las personas que han sido picadas por las hembras del mosquito transmisor. Los hematíes (glóbulos rojos) liberan los parásitos con una sorprende simultaneidad, cada cuatro días en el caso de la malaria *falciparum*, causando un cuadro de fiebre muy elevada, escalofríos, dolor de cabeza y náuseas. Al cabo de unas horas, los parásitos invaden nuevos glóbulos rojos, reproduciéndose nuevamente, e iniciando un nuevo ciclo. Pero, si no se trata, los glóbulos rojos deformados por la presencia del parásito pueden llegar a bloquear vasos sanguíneos e interrumpir el suministro de sangre a órganos vitales.

Los estudios más recientes han puesto en evidencia que los medicamentos conteniendo artemisinina son cada vez menos efectivos a la hora de remover los parásitos del torrente circulatorio: si hace unos años la artemisinina lograba limpiar de parásitos la sangre en aproximadamente 48 horas, en la actualidad tarda alrededor de 120 horas.

Se emplean diferentes combinaciones de artemisinina en distintas regiones del mundo. Así, por ejemplo, el gobierno de Camboya recomienda la combinación de artemisinina con Mefloquina, éste último, un medicamento desarrollado en el ámbito de la investigación militar.

En el pasado, las migraciones de personas para trabajar en las plantaciones y en las minas de piedras preciosas, contribuyeron a expandir las cepas resistentes hacia el oeste. Y, además, una compleja historia de revueltas sociales, falsificaciones de medicamentos, y gobiernos débiles carentes de financiación, hicieron difícil el control de la malaria. El medicamento Cloroquina se administró de modo preventivo durante muchos años a las poblaciones expuestas, llegando a añadirse a la sal de mesa para extender así su utilización entre más gente. Pero esta práctica puede haber estimulado el desarrollo de cepas resistentes al fármaco.

El ejército norteamericano ha llevado a cabo una labor trascendental en la investigación de medicamentos contra la malaria, sobre todo debido al peaje que se cobró la enfermedad entre sus tropas durante las campañas asiáticas en la 2ª Guerra Mundial; así como en la [Guerra de Vietnam](#).

La guerra fue el hilo conductor para el desarrollo de la combinación de medicamentos más utilizada hoy día para el tratamiento de la malaria: Artemisinina y Mefloquina. Ambos medicamentos se desarrollaron durante la Guerra de Vietnam con el fin de proteger a los soldados, pero los años de la Guerra Fría los separó.

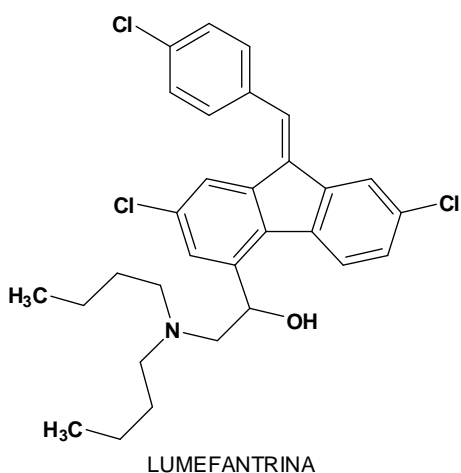
El gobierno chino respondió a los requerimientos de [Ho Chi Minh](#), el líder de [Vietnam del Norte](#), que necesitaba un medicamento eficaz contra la malaria. Una ardua labor de investigación llevó hasta la Artemisinina, un producto natural extraído de la planta herbácea *qinghao*.

En el lado norteamericano se desarrolló la Mefloquina, un antimalárico obtenido por síntesis química en el [Instituto Militar Walter Reed](#) en 1963. Uno de los acuerdos que siguieron a la visita del presidente norteamericano [Richard Nixon](#) a *Pekín* (actualmente *Beijing*) fue la asociación de los dos medicamentos (Artemisinina y Mefloquina) en el tratamiento de la malaria. La asociación de los dos medicamentos tiene la ventaja de lograr una eliminación más rápida del parásito de la sangre, además de hacer más lenta la transmisión de la enfermedad; y, sobre todo, disminuir la aparición de cepas resistentes.

Las reticencias iniciales por parte de algunos expertos en relación al uso extenso de Artemisinina como fármaco antimalárico, desaparecieron pronto tras la experiencia en Uganda, donde la resistencia a los medicamentos antimaláricos clásicos se incrementó desde un 6% en el año 2000, a un 31% en el año 2003.

El precio de los preparados farmacéuticos con Artemisinina, han caído desde los 2\$ hasta los 0.9\$. Y esto ha sucedido cuando las compañías farmacéuticas chinas, indias y vietnamitas han comenzado a fabricarlo, y no a importarlo desde terceros países. Actualmente el coste medio de los medicamentos antimaláricos más antiguos es de solo 0,2\$.

La multinacional farmacéutica suiza [Novartis AG](#), vende [Coartem®](#), una asociación de



Artemisinina + Lumefantrina, a países pobres a un precio 10 céntimos de \$ por debajo del coste de fabricación. Este mismo preparado, comercializado como Riamet®, se vende a los turistas y viajeros europeos a zonas con malaria endémica, a un coste de 20\$, un precio que amortiza el descuento ofrecido a países con escasos recursos financieros.

Al tratarse de un producto obtenido de una planta, ni Artemisinina (el producto) ni el proceso de extracción a partir de los extractos, pueden ser patentados. Conviene recordar que algunos medicamentos antimaláricos antiguos, cuyo período de vigencia de patentes ha vencido, son fabricados en la actualidad por Organismos Nacionales de Salud, y no por laboratorios farmacéuticos.

Sin embargo, la creciente demanda de Artemisinina, y el hecho de que hoy día solo puede obtenerse a partir de la planta, están conduciendo a un aumento de su precio. Se debe recordar que, aun cuando la planta crece de modo silvestre en numerosos países del sudeste de Asia, solo se cultiva en las repúblicas de China y Vietnam; y, de modo experimental, en Tailandia e India. La plantación se lleva a cabo en diciembre, y hay que esperar aproximadamente 8 meses para que alcance su desarrollo óptimo.

Existen, además, algunos problemas de índole práctico que no se deben desdeñar: no todas las personas que precisan tratamiento disponen de suficiente dinero y educación para comprar y tomar el tratamiento durante 12 meses consecutivos. Pero también existe lo que los expertos llaman el “amor a la Cloroquina”, que fue el tratamiento básico en la década de 1950, pero cuya eficacia es muy cuestionable por la aparición de resistencias; continúa siendo usado por su bajo coste y porque reduce la fiebre, aun cuando es ineficaz frente al parásito en gran parte de las áreas con endemismo. Y, no

debemos olvidar lo peor: los fraudes. Los medicamentos antimaláricos son los más falsificados de cuantos se usan en todo el mundo.

La lucha contra la malaria es uno de los problemas sanitarios de más enjundia a los que se enfrenta la humanidad. Solo a través de la investigación, la mejora de la educación y del nivel de bienestar de las gentes de esos países, se podrá algún día erradicar, o arrinconar, definitivamente este gravísimo problema de salud.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza