

Verapamilo y cloroquina en el tratamiento de paludismo y otras enfermedades

Erasm0 Maldonado Sánchez¹, Mariana Segovia Mendoza^{1*},
Guadalupe Esther Ángeles López^{1*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i4.5> Ciudad de México

Resumen

El paludismo es una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo, sobre todo en países en vías de desarrollo. Desafortunadamente, su tratamiento es cada vez más complejo debido a la resistencia que se ha desarrollado contra los fármacos antipalúdicos, como la cloroquina. Es por lo anterior que es de gran importancia establecer estrategias de tratamiento para mejorar los fármacos actuales, así como para el diseño de nuevos fármacos. De acuerdo con esta investigación, la asociación de verapamilo con cloroquina permite un incremento de la concentración de cloroquina en la vacuola digestiva del parásito Plasmodium. Además, se encontró que esta asociación farmacológica entre verapamilo y cloroquina también puede ser útil para tratar problemas de salud como arritmias y cáncer.

Palabras clave:

Paludismo, Plasmodium falciparum, cloroquina, verapamilo, resistencia.

Abstract

Malaria is a disease that affects millions of people worldwide, particularly in developing countries. Unfortunately, its treatment is becoming increasingly complex due to the resistance that has developed against antimalarial drugs, such as chloroquine. It is of great importance to establish treatment strategies to improve current drugs, as well as to design new drugs. According to this research, the combination of verapamil and chloroquine has resulted in an increase in the concentration of chloroquine in the parasite's digestive vacuole. Additionally, it was found that this combination may also be useful for treating arrhythmias and cancer.

Key words

Malaria, Plasmodium falciparum, chloroquine, verapamil, resistance.

Erasm0 Maldonado-Sánchez 0009-0007-2244-6379, Mariana Segovia-Mendoza ORCID 0000-0002-4783-9474, Guadalupe E. Ángeles-López ORCID 0000-0003-0518-7620.

* Autores de correspondencia: Dra. Mariana Segovia-Mendoza, correo electrónico: mariana.segovia@facmed.unam.mx y Dra. Guadalupe E. Ángeles-López, correo electrónico: gpeangeles82@gmail.com

Introducción

El paludismo es una enfermedad causada por un parásito de la especie *Plasmodium*, y se transmite a las personas por la picadura del mosquito *Anopheles* hembra infectado con *Plasmodium*, por transfusiones de sangre o por agujas contaminadas, y no de persona a persona ⁽¹⁾.

De acuerdo con el informe mundial sobre paludismo de 2022, se detectaron 249 millones de casos de la enfermedad, siendo la región de África la más afectada⁽¹⁾. Uno de los fármacos útiles en el tratamiento de esta enfermedad es la cloroquina; sin embargo, la susceptibilidad disminuida de los parásitos hacia este fármaco se ha convertido en una amenaza para el control mundial del paludismo ^(1, 2). Con relación a lo anterior, es importante considerar el papel del transportador (PfCRT) involucrado en la generación de resistencia a la cloroquina en *P. falciparum* como uno de los factores principales para la inactividad de la cloroquina por el parásito.

Por otro lado, diversas investigaciones han mencionado que el empleo del verapamilo mejora el efecto antipalúdico de la cloroquina al interaccionar con una bomba de expulsión de cloroquina ⁽³⁾. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión se orienta hacia el uso de verapamilo en conjunto con cloroquina como bloqueador del transportador PfCRT y su utilidad en monoterapia en otras enfermedades.

Farmacocinética de cloroquina

La presentación del difosfato de cloroquina se encuentra principalmente en tabletas, con administración vía oral. Tiene un metabolismo hepático dependiente de CYP3A4, con una biodisponibilidad superior al 70%, y un volumen de distribución alto de 800 l/kg. Su principal vía de excreción es renal ⁽⁴⁾.

Farmacocinética de verapamilo

El verapamilo se encuentra disponible en tabletas, también con administración vía oral, con una biodisponibilidad del 20 al 30%, dependiente del

metabolismo hepático vía CYP3A4, 3A5 y 2C8, con un volumen de distribución de 300 a 800 l, y su principal vía de excreción es renal ⁽⁵⁾.

Mecanismo de resistencia de la cloroquina

La resistencia a la cloroquina ha aumentado y ha desplazado su uso terapéutico en el combate al paludismo a nivel mundial. El sitio principal de acumulación y acción antipalúdica de la cloroquina es la vacuola del parásito, cuya acidez se mantiene mediante bombas de iones de hidrógeno (H⁺) dirigidas hacia adentro, que actúan contra la fuga de H⁺. De acuerdo con Lehane y cols., 2008, la alcalinización de la vacuola hace que las cepas de *P. falciparum* sean resistentes a la cloroquina porque esta sale de la vacuola digestiva en asociación con H⁺ ⁽²⁾.

Además, existen otros mecanismos de resistencia a la cloroquina como la mutación de un gen en el cromosoma 7 que codifica para la expresión del transportador PfCRT. **(Figura 1)** ⁽⁶⁾. El cambio de lisina (codón AAT) por treonina (codón ACT) en la posición 76 (K76T) es uno de los principales marcadores moleculares de resistencia a cloroquina. Este transportador de membrana se encuentra en la vacuola digestiva del *Plasmodium* y se encarga del transporte de varias sustancias de varios fármacos/metabolitos, entre ellas la cloroquina ⁽⁷⁾. El transportador PfCRT favorece la expulsión de la cloroquina protonada evitando su acumulación en la vacuola ^(6, 7, 8). Como la cloroquina no se puede acumular en la vacuola digestiva, *Plasmodium* puede seguir digiriendo la hemoglobina del glóbulo rojo del huésped y así obtener aminoácidos esenciales para su crecimiento y replicación. En estudios de intercambio alélico, la eliminación de un único cambio del aminoácido K76T de PfCRT en cepas resistentes conduce a niveles de susceptibilidad a la cloroquina, promoviendo una mayor unión de este fármaco con su objetivo, la ferriprotoporfirina IX, en la vacuola digestiva del parásito ^(6, 9).

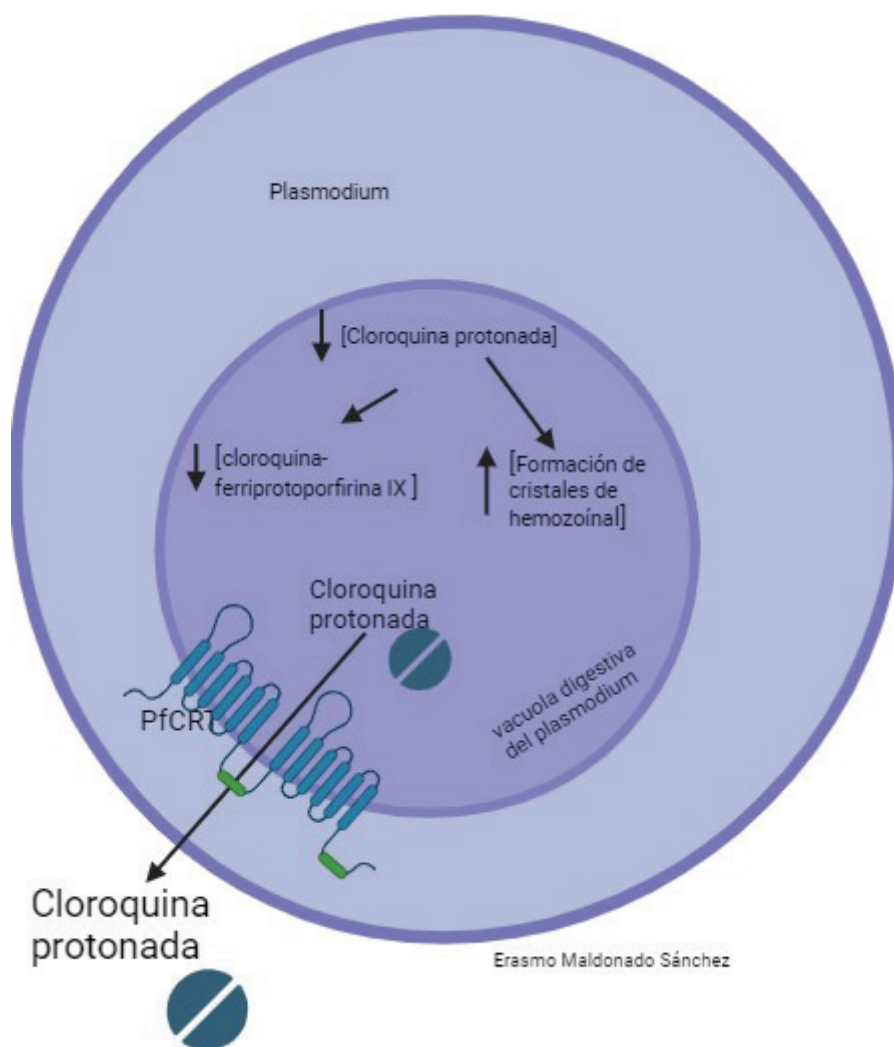


Figura 1. Plasmodium resistente a cloroquina. La resistencia a la cloroquina, sobretudo en *P. falciparum*, se ha asociado a la mutación del transportador PfCRT. Esta mutación favorece la expulsión de la cloroquina protonada de la vacuola digestiva del parásito. Esto produce una reducción de la concentración de la cloroquina en la vacuola digestiva, lo que conlleva a una disminución del complejo cloroquina-ferriprotoporfirina IX (cloroquina-hemo; complejo tóxico para el parásito) y a un aumento de hemozoína (compuesto polimerizado del hemo que es no tóxico para el parásito). Figura realizada en Biorender.

Uso de verapamilo y cloroquina en paludismo

El verapamilo es un fármaco que se utiliza generalmente en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y los problemas de ritmo cardíaco ⁽¹⁰⁾. Su mecanismo de acción es mediante el bloqueo de canales de calcio tipo L ⁽¹⁰⁾. Varios estudios experimentales han determinado que este fármaco bloquea al transportador PfCRT modelos in vitro con cepas de *Plasmodium* resistentes y, por lo tanto, aumenta la concentración de cloroquina protonada, mejorando su efecto esquizonticida en el paludismo ^(8,11). Martín y cols., 1987, observaron que el verapamilo revirtió completamente la resistencia a la cloroquina en dos cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina del sureste asiático y de Brasil, a una misma concentración (1×10^{-6} M). ⁽¹¹⁾. Mientras que Ohsawa y cols., 1991, mencionan que en una cepa de *P. chabaudi* resistente a cloroquina, la coadministración de cloroquina (6 mg/kg) con verapamilo (50 mg/kg) en ratones infectados indujo el agrandamiento de las vacuolas digestivas, además de producir otros cambios morfológicos como: la desaparición del retículo endoplásmico y formación de estructuras de

mielina. Estos cambios estructurales son muy similares a los observados en *P. chabaudi* sensible a cloroquina. Al parecer, la inflamación de las vacuolas digestivas es el proceso inicial asociado con la reversión de la resistencia a la cloroquina mediada por verapamilo ⁽¹²⁾.

Es importante mencionar que la actividad sinérgica de cloroquina-verapamilo se ve favorecida en cepas de *Plasmodium* resistentes a cloroquina, pero carece de actividad en cepas de *Plasmodium* sensibles a cloroquina (**Figura 2**) ⁽¹³⁾. Las cepas sensibles a la cloroquina pueden acumular el fármaco en la vacuola digestiva, lo que promueve la unión de cloroquina con el hemo, evitando la polimerización en hemozoína. Esto conlleva a la acumulación de hemo (compuesto tóxico para el parásito) que daña severamente al parásito, conduciéndolo a la muerte. Por otro lado, las cepas de *Plasmodium* resistentes a la cloroquina se deben a mutaciones en el transportador PfCRT, lo que permite que la cloroquina sea expulsada de la vacuola digestiva. De esta manera, se evita la acumulación del fármaco y se promueve la supervivencia del *Plasmodium*.

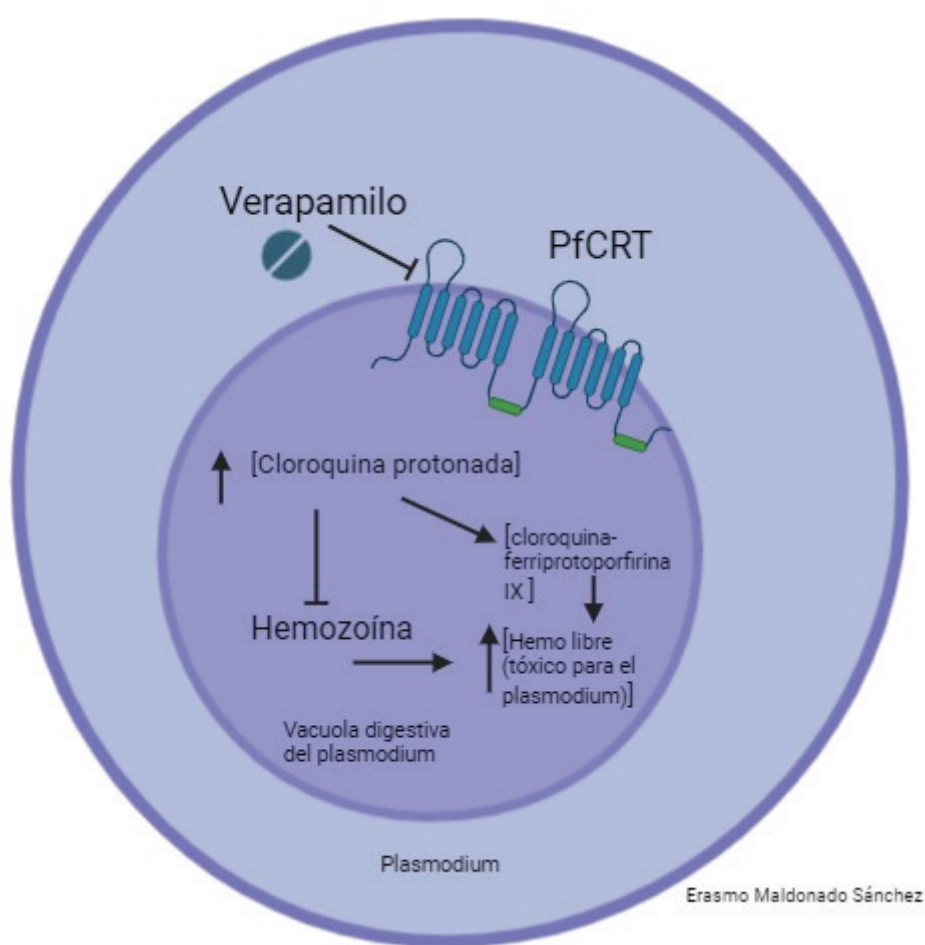


Figura 2. *Plasmodium* resistente a cloroquina en presencia de verapamilo. El verapamilo bloquea al transportador PfCRT, evitando la expulsión de la cloroquina protonada. Por lo que se aumenta la concentración de la cloroquina dentro de la vacuola digestiva del parásito, se promueve la formación del complejo cloroquina-hemo y se disminuye la formación de hemozoína. Figura realizada en Biorender.

De acuerdo con Ballanca y cols., 2014, el transportador PfCRT también puede interaccionar con otros compuestos como la quinina y quinidina, además de verapamilo, lo que indica que por esta razón existe una resistencia a múltiples fármacos. Al realizar análisis cinéticos en ovocitos de *Xenopus leavis*, encontraron que la cloroquina y la quinina competían por el transporte de PfCRT en sitios distintos, interactuando de manera antagónica ⁽¹⁴⁾. El transportador PfCRT también se encuentra involucrado en el transporte de péptidos desde la luz de la vacuola del parásito al citosol, lo cual proporciona una fuente de aminoácidos útiles en el metabolismo de *Plasmodium* y previene el estrés osmótico de la vacuola ⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, el conocimiento de los distintos sustratos de PfCRT y de los fármacos que actúan sobre este transportador ayudará en el desarrollo de nuevos fármacos antipalúdicos.

prevenir la Torsade de Pointes inducida por altas concentraciones de cloroquina ⁽¹⁷⁾. Este efecto antiarritmogénico del verapamilo cuando se usa en combinación con la cloroquina podría ser útil cuando se trata a los pacientes con paludismo.

Uso de verapamilo y cloroquina en otras enfermedades

El verapamilo ha demostrado que su exposición (50–200 μ M) en células de cáncer de colon, de próstata y pulmón, así como células normales inmortalizadas incluyendo células epiteliales de próstata, tejido pancreático y fibroblastos provoca disminución de la proliferación celular, pero con una marcada inducción de la autofagia, efecto que se ha atribuido la progresión del cáncer ⁽¹⁶⁾. Por otro lado, se observó que la inhibición de la autofagia en células de cáncer de colon (COLO 205) mediante el tratamiento en conjunto de verapamilo con cloroquina induce la expresión de marcadores apoptóticos como la caspasa 3 ⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, sería relevante investigar la interacción de estos dos fármacos en la terapia antineoplásica en un panel de células neoplásicas más amplio, así como en experimentos in vivo.

Además, el verapamilo contrarresta la actividad arritmogénica de la cloroquina. En un estudio de simulación cardíaca multiescal en células de ovario de hámster chino, se midió la acción de la cloroquina en una arritmia potencialmente mortal (Torsade de Pointes) utilizando el antiaritmico verapamilo. La cloroquina prolongó el ancho del complejo QRS al inhibir la corriente de sodio, mientras que el verapamilo fue capaz de

Conclusiones:

- La resistencia a la cloroquina ha desafiado su eficacia global contra la malaria, siendo el transportador PfCRT un actor crucial en este fenómeno.
- El verapamilo, conocido por sus propiedades como bloqueador de canales de calcio, emerge como un posible modulador de la actividad del PfCRT.
- Estudios han demostrado la capacidad del verapamilo para revertir la resistencia a la cloroquina en cepas de *P. falciparum* resistentes.
- La combinación de cloroquina y verapamilo muestra mayor eficacia en cepas de *Plasmodium* resistentes que en las sensibles a la cloroquina, sugiriendo un efecto sinérgico específico.
- Mecanismos como la inhibición del transporte de cloroquina por el PfCRT y la sensibilización de cepas resistentes son fundamentales en la acción del verapamilo contra la malaria resistente a la cloroquina.
- Posible efecto sinérgico en el combate al cáncer, así como posible regulador del verapamilo de los efectos adversos cardíacos en combinación con cloroquina.

Concluimos que el verapamilo es un potencial fármaco en combinación con cloroquina que actúa como un modulador clave en la respuesta terapéutica de la cloroquina en diferentes condiciones médicas, desde la malaria hasta el cáncer y las complicaciones cardíacas, abriendo nuevas perspectivas en la investigación y desarrollo de terapias farmacológicas.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. World Health Organization. Malaria. December, 2023. In <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
2. Lehane AM, Hayward R, Saliba KJ, Kirk K. A verapamil-sensitive chloroquine-associated H⁺ leak from the digestive vacuole in chloroquine-resistant malaria parasites. *J Cell Sci.* 2008;121(10):1624–32.
3. Patel JJ, Thacker D, Tan JC, Pleeter P, Checkley L, Gonzales JM, et al. Chloroquine susceptibility and reversibility in a *Plasmodium falciparum* genetic cross. *Mol Microbiol.* 2010;78(3):770–87.
4. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 2719, Chloroquine; [cited 2024 May 14]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloroquine>
5. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 2520, Verapamil; [cited 2024 May 14]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Verapamil>
6. Lakshmanan V, Bray PG, Verdier-Pinard D, Johnson DJ, Horrocks P, Muhle RA, et al. A critical role for PfCRT K76T in *Plasmodium falciparum* verapamil-reversible chloroquine resistance. *EMBO J.* 2005;24(13):2294–305.
7. Domínguez Moré G, Santander altamar D, Lagares Guzmán A, Mendoza Meza DL. Determinación de la mutación K76T de la proteína transportadora resistente a Cloroquina de *Plasmodium falciparum* (PfCRT) en individuos con malaria en una zona de transmisión moderada del Caribe colombiano. *Revista Salud Uninorte.* 2010; 26 (1): 77-84.
8. Sanchez CP, McLean JE, Stein W, Lanzer M. Evidence for a substrate specific and inhibitable drug efflux system in chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* strains. *Biochemistry.* 2004;43(51):16365–73.
9. Famin O, Ginsburg H. The treatment of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes with chloroquine leads to accumulation of ferriprotoporphyrin IX bound to particular parasite proteins and to the inhibition of the parasite's 6-phosphogluconate dehydrogenase. *Parasite.* 2003;10(1):39–50.
10. Li W, Shi G. How CaV1.2-bound verapamil blocks Ca²⁺ influx into cardiomyocyte: Atomic level views. *Pharmacol Res.* 2019;139(November 2018):153–7.
11. Martin SK, Oduola AM, Milhous WK. Reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* by verapamil. *Science.* 1987 Feb 20;235(4791):899-901.
12. Ohsawa K, Tanabe K, Kimata I, Miki A. Ultrastructural changes associated with reversal of chloroquine resistance by verapamil in *Plasmodium chabaudi*. *Parasitology.* 1991 Oct;103 Pt 2:185-9. doi: 10.1017/s0031182000059461. PMID: 1745546.
13. Martiney JA, Cerami A, Slater AFG. Verapamil reversal of chloroquine resistance in the malaria parasite *Plasmodium falciparum* is specific for resistant parasites and independent of the weak base effect. *J Biol Chem [Internet].* 1995;270(38):22393–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.38.22393>.
14. Bellanca S, Summers RL, Meyrath M, Dave A, Nash MN, Dittmer M, et al. Multiple drugs compete for transport via the *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter at distinct but interdependent sites. *J Biol Chem [Internet].* 2014;289(52):36336–51.
15. Shafik SH, Cobbold SA, Barkat K, Richards SN, Lancaster NS, Llinás M, et al. The natural function of the malaria parasite's chloroquine resistance transporter. *Nat Commun.* 2020;11(1).
16. Kania E, Pająk B, O'Prey J, Sierra Gonzalez P, Litwiniuk A, Urbańska K, et al. Verapamil treatment induces cytoprotective autophagy by modulating cellular metabolism. *FEBS J.* 2017;284(9):1370–87.

17. Okada J ichi, Yoshinaga T, Washio T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T. Chloroquine and hydroxychloroquine provoke arrhythmias at concentrations higher than those clinically used to treat COVID-19: A simulation study. Clin Transl Sci. 2021;14(3):1092–100.