

Factores no biológicos relacionados con el desarrollo de resistencia de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina

Non-biological factors related to the development of resistance to chloroquine in *Plasmodium falciparum*

■
GIOVAN FERNANDO GÓMEZ-GARCÍA¹, MARÍA FERNANDA VÁSQUEZ-VALENCIA²

Forma de citar: Gómez-García GF, Vásquez-Valencia MF. Factores no biológicos relacionados con el desarrollo de resistencia de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina. Rev CES Med 2011; 25(1):97-108

RESUMEN ■

El desarrollo de resistencia de *Plasmodium falciparum* a los antimaláricos constituye un problema importante para el control de la malaria. Particularmente, el surgimiento y dispersión de cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina a partir de la segunda mitad del siglo XX representan un nuevo problema para su control. La literatura científica ha documentado factores relacionados con el hospedero humano, el vector, el parásito y el tratamiento que podrían explicar la selección, supervivencia y dispersión local o a distancia de estas cepas. En esta revisión se exploraron factores no biológicos que intentan explicar el surgimiento y dispersión de cepas *P. falciparum* resistentes a la cloroquina. El entendimiento de los factores que contribuyen al surgimiento de la resistencia a antimaláricos, es importante para el diseño de estrategias que busquen retardar la aparición de resistencia a nuevos antimaláricos.

1 Grupo de Microbiología Molecular. Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia. Correo electrónico: giovan_fernand@yahoo.com.ar

2 MSc. en Historia, Bacterióloga y Laboratorista Clínica

Recibido: enero 29 de 2011. Revisado: abril 5 de 2011. Aceptado: abril 15 de 2011

PALABRAS CLAVE

Malaria falciparum

Cloroquina

Automedicación

Resistencia a medicamentos

Colombia

ABSTRACT

The development of *Plasmodium falciparum* resistant to antimalarial drugs constitutes a major public health issue for malaria control. Particularly, the emergence and widespread of chloroquine resistant *P. falciparum* strains in the second half of XX century represents a new challenge to malaria control. The scientific literature has documented factors related to the human host, the vector, the parasite and the treatment, which could explain the selection, survival and local or wide spread of these strains. In this paper are reviewed non-biological factors that could explain the emergency of *P. falciparum* resistant chloroquine strains. The understanding of these factors is relevant to design strategies to delay the emergence of antimalarial drug resistant parasites.

KEY WORDS

Malaria, Falciparum

Chloroquine

Self Medication

Drug Resistance

Colombia

INTRODUCCIÓN

La cloroquina es un medicamento antimalárico que se ha usado por más de 60 años. En 1949,

la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso para el tratamiento de la malaria (1), enfermedad causada por cuatro especies parasitarias principales que afectan al humano: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, las cuales son transmitidas por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*. Ciertas características de la cloroquina, tales como su efectividad inicial contra estas cuatro especies, bajo costo, baja toxicidad y relativa facilidad de fabricación la convirtieron en el antimalárico ideal (2), impulsando su uso masivo y su inclusión como medicamento de primera línea para atacar la enfermedad durante el "Programa Global de Erradicación de la Malaria" propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante la década de 1950 (3-5).

La malaria constituye un riesgo para 3 000 millones de personas en 109 países y es responsable de la muerte de aproximadamente un millón de personas anualmente (6). Para el año 2010, se reportaron en Colombia 115 884 casos de malaria, de los cuales 28 % correspondieron a infecciones causadas por *P. falciparum* (7), especie que se ha asociado con diversas complicaciones, tales como anemia severa y malaria cerebral. Este parásito posee varios factores de virulencia que le permiten evadir el sistema inmune del huésped (8) y cuenta con un complejo mecanismo que le permite evolucionar y desarrollar resistencia a los antimaláricos (9), como consecuencia, *P. falciparum* ha causado la mayor mortalidad, ante la ausencia de un tratamiento oportuno y eficaz (10).

En Colombia, el tratamiento de la malaria ha cambiado durante las últimas décadas. Diez años después de iniciar el uso de la cloroquina como medicamento antimalárico, se publicaron los primeros reportes de cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina (PFRC). Colombia se constituyó en uno de los primeros países en documentar la presencia de estas cepas con el reporte de Moore y Lanier en 1961, de dos pacientes infectados con *P. falciparum* que no respondían al tratamiento con cloroquina (11).

Posteriores investigaciones, demostraron altos niveles de PFRC (>25 %) en el territorio colombiano (12-14). Para el año 1980 todas las áreas maláricas de Colombia, exceptuando la Costa Pacífica, presentaban cepas de PFRC (15). Como consecuencia de los altos niveles de resistencia en el país, en 1999 el Ministerio de Salud reemplazó la cloroquina por la terapia combinada amodiaquina - sulfadoxina - pirimetamina como tratamiento de primera línea en infecciones causadas por *P. falciparum* (16).

En 2005, se realizó una nueva evaluación de la cloroquina en Colombia, que mostró un alto porcentaje de falla terapéutica (66,3 % en promedio) cuando se usó como monoterapia en el tratamiento de malaria falciparum (17). Aunque el esquema de tratamiento para malaria amodiaquina-sulfadoxina-pirimetamina adoptado mostró una alta eficacia, para el año 2006 el Ministerio de la Protección Social decidió cambiar el tratamiento para malaria falciparum a una terapia basada en artemisininas (18), que se convirtió en una de las últimas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la malaria en el mundo.

Aun cuando el esquema amodiaquina-sulfadoxina-pirimetamina presentaba buena eficacia terapéutica, la introducción de las artemisininas en Colombia ha planteado nuevas tensiones ante el posible desarrollo de resistencia de *P. falciparum* a estos nuevos antimaláricos, a lo cual se suma la preocupación mundial por la escasez de alternativas terapéuticas (19,20). Por lo tanto, es una prioridad buscar estrategias nacionales e internacionales que tengan como objetivo retrasar la aparición y extensión de cepas de *P. falciparum* resistentes a estos nuevos medicamentos (21). El estudio de los posibles factores implicados en los mecanismos de desarrollo de la resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina podrían servir de modelo para contribuir al alcance de este objetivo.

Varios factores relacionados con el huésped, el parásito, el vector y el tratamiento han sido propuestos para explicar la selección, supervivencia

y propagación local o a distancia de PFRC (22). Aunque en la literatura mundial se ha descrito una probable relación entre la aparición de cepas de PFRC y factores tales como el uso indiscriminado del tratamiento con cloroquina en pacientes maláricos (23), la automedicación (24) y el uso de esquemas terapéuticos que incluyen un solo medicamento (monoterapia), en Colombia estas relaciones han sido poco estudiadas.

Actualmente, el uso de la cloroquina en Colombia no es permitido oficialmente para infecciones causadas por *P. falciparum*, siendo su uso restringido a infecciones causadas por *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* (18). A pesar de esto, la cloroquina continua siendo usada indiscriminadamente en las áreas endémicas a través de pequeñas farmacias, las cuales la venden con o sin fórmula médica, y donde el gobierno no ejerce el control pertinente (25-27).

Este artículo se centra en la revisión de algunos factores no biológicos que posiblemente incrementaron la presión de selección y permitieron a algunas cepas de *P. falciparum* desarrollar resistencia a este medicamento y extenderse a través del territorio nacional. Se pretende mostrar a través de un análisis documental histórico que este problema trasciende aspectos puramente biológicos.

La recolección de información inició con una búsqueda en la base de datos de la biblioteca de la Universidad de Antioquia (OPAC) y el Boletín Epidemiológico Nacional (1970-1980). En segundo lugar se revisó la literatura publicada en PubMed para la identificación de artículos, revisiones y otros reportes. Adicionalmente, la búsqueda fue realizada en otros medios: ScienceDirect, DIALNET, SCOPUS, SpringerLink, Journal of Health And Social Behavior, E-BRARY, E-LIBRO, MD Consult, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal); también se usaron los boletines de "The Multilateral Initiative on Malaria Communications Network, MIMCom" y el manual de búsqueda de la WHO Weekly Epidemiological

Record (<http://www.who.int/wer/en/>). La información fue identificada mediante la combinación de términos y palabras clave. Conjuntamente, fue revisada la bibliografía relevante y accesible de los artículos resultantes. El principal criterio de inclusión en este estudio fueron artículos que relacionaran factores involucrados en el desarrollo de cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina publicados entre 1959 y 2011 tanto en Colombia como a nivel internacional. Se revisó literatura escrita en español e inglés. La información seleccionada fue almacenada en el Software EndNote X2.0.1 (Bld 3514).

TRATAMIENTO DE LA MALARIA EN COLOMBIA Y EL MUNDO: EL ORIGEN DE LA CLOROQUINA

El tratamiento de la malaria ha atravesado por diferentes momentos históricos. Durante los siglos XIX y XX, la medicina occidental reemplazó los remedios naturales por componentes químicamente puros y, más tarde, por drogas sintéticas (28). Este hecho es ilustrado con el árbol de cinchona, un remedio natural contra las "fiebres" que aquejaban a la población mundial usado por varios años antes del entendimiento del descubrimiento del parásito y de su ciclo de vida. En Colombia, la presencia del árbol fue reconocida por Miguel de Santiesteban (29), militar y gran aficionado a las ciencias naturales, quien le enseñó a José Celestino Mutis un espécimen del árbol en el año de 1753 y quienes posteriormente, se dieron a la tarea de usarlo con fines médicos en el país. En 1820, el componente químico puro (quinina) fue aislado del árbol de cinchona y los químicos americanos R.B. Woodward y W.E. Doergin consiguieron sintetizarla en 1944 (5). La quinina era el principal compuesto empleado en el tratamiento de la malaria hasta que fue sustituido por otros medicamentos sintéticos más eficaces, como la quinacrina, cloroquina y primaquina.

La cinchona fue usada ampliamente durante la Segunda Guerra Mundial (SGM) para el tratamiento de las "fiebres" que sufrían las tropas en combate (30); sin embargo, la escasez del árbol condujo al uso de plasmocina y atebrina (mepacrina), creadas en 1925 y 1932 respectivamente. Esta última, con actividad contra *P. falciparum* fue la más utilizada como profilaxis a gran escala durante esta época. La plasmocina y la atebrina fueron compuestos sintéticos desarrollados por la empresa farmacéutica alemana Bayer (5). No obstante, el hallazgo de efectos secundarios principalmente en el sistema gastrointestinal, tales como náuseas y vómito, llevaron a que el uso de estos dos medicamentos fuera suspendido.

Como resultado de la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento, en 1934, fue sintetizado por Bayer un compuesto muy tóxico nombrado "resochín", el cual fue modificado químicamente para dar lugar al "sontochín", menos tóxico. Durante la SGM, los Aliados fueron informados del compuesto y obtuvieron muestras e informes de los estudios preliminares; el interés se volcó enseguida hacia el resochín, el cual fue renombrado cloroquina (31). Para 1946, distintos ensayos clínicos en Estados Unidos mostraron que el componente era un antimalárico mejor que la atebrina. Rápidamente, la cloroquina llegó a ser usada en todo el mundo. En 1943 se inició la utilización de la cloroquina (aprobada por la FDA en 1946) y en 1955 de la hidroxiclороquina, (sintetizada en 1946 como una modificación del fosfato de cloroquina) (32) menos tóxica para el ser humano que la cloroquina (33).

Durante el Programa Global de Erradicación de la Malaria implementado en 1956 por la OMS, la cloroquina fue el antimalárico de primera línea empleado para atacar esta enfermedad. En el marco de este programa, en Brasil, Mario Pinotti introdujo la práctica de adicionar cloroquina o pirimetamina dentro de la sal común de cocina para distribuir el medicamento como medida profiláctica a gran escala; esta práctica fue

empleada en Suramérica y en algunas partes de Asia y África (34). Adicionalmente, el programa incluyó el amplio uso del insecticida residual diclorodifenil - tricloroetano (DDT) (35) y la quimioprofilaxis, bien a través de la Administración Masiva de Medicamentos (AMM), en este caso con tabletas de cloroquina o administrando sal medicada con cloroquina.

ACTITUDES Y PRÁCTICAS RELACIONADAS CON EL USO DE LA CLOROQUINA EN COLOMBIA

Se encontraron cuatro estudios de los años 1992, 1999, 2000 y 2005 respectivamente, que se refieren a algunas actitudes y prácticas de poblaciones en áreas endémicas para malaria de Colombia relacionadas con el uso de la cloroquina. El primer estudio se realizó en Buenaventura por Lipowsky *et al* (1992) (25) quienes reportaron la alta proporción de la población que usaba y compraba tabletas de cloroquina sin prescripción médica.

El segundo estudio se realizó en el mismo municipio (26) perteneciente a la Costa Pacífica de Colombia en donde la mayoría de la población estudiada expresó más confianza en las instituciones de salud y en el tratamiento farmacológico que en la medicina tradicional, la cual solo era usada al inicio de los síntomas. La medicina tradicional incluía hierbas frescas que mitigaban la fiebre y aliviaban las dolencias de la enfermedad. Se encontró que eran usadas hierbas tales como "matarratón" (*Gliricidia sepium*) con limón, "malva" (*Malvaceae Malacra rudis Benth*) y "cañagria" entre otras, empleadas no solo para preparar medicamentos orales sino también para aplicarlas en baños.

Algunos miembros de esta comunidad sabían que una vez la malaria era diagnosticada, debían tomar los medicamentos o dirigirse al centro de

salud más cercano, pero se encontró que el conocimiento no estaba relacionado directamente con la práctica; muchos ejercían la automedicación ya que la fórmula médica no era requerida para comprar los medicamentos en las farmacias. Las indicaciones acerca de cómo tomar la cloroquina eran usualmente ofrecidas por el farmacéutico, quien además sugería cual medicamento era requerido de acuerdo a los síntomas del paciente. Este estudio mostró que alrededor del 75 % de las personas que usaban el medicamento no poseían la prescripción médica, y que de estos, el 71 % tomaba dosis más bajas de las recomendadas. Antimaláricos como la quinina y la amodiaquina no fueron consumidos porque no estaban disponibles o eran muy costosos para la comunidad (situación presentada con la sulfadoxina-pirimetamina). De esta manera, una de las causas señaladas de la automedicación en este estudio, fue la no necesidad de prescripción médica para adquirir el medicamento en las farmacias. Esta práctica, se evidencia para la mayoría de medicamentos en Colombia, que lleva a que la gente de zona endémica pueda tener libre acceso a los antimaláricos en las farmacias. En este estudio también se señaló que la automedicación se presentaba por factores culturales, la distancia existente con el centro de salud y la calidad del servicio.

El tercer estudio se realizó también en la Costa Pacífica de Colombia (36) y encontró además de lo reportado en el anterior, que aquellos individuos que se automedicaron con cloroquina poseían mayor riesgo de infección por *P. falciparum* que aquellos que acudieron al centro de salud.

El último estudio se ejecutó en el Amazonas Colombiano (37) y mostró que existen dificultades de acceso al diagnóstico y tratamiento de la malaria, además de problemas de automedicación en poblaciones de alto riesgo. Las comunidades rurales estudiadas y los aserradores (personas que trabajan con explotación de madera) recurrían a las plantas medicinales antes de ir al hospital, utilizando cáscaras de los árboles de cedro, de costillo, de "matarratón" o la raíz de

azahí; las mujeres utilizan el paico, la albahaca, la sábila o el limón con sal. Así, en Colombia, los tratamientos informales son referidos a una alta proporción de pacientes que se encuentra lejos de los servicios oficiales de salud. Algo similar ocurre en otras regiones del mundo. En Malawi, sureste de África (38), este comportamiento se observa en estudios que revelan el incorrecto tratamiento casero que las madres dan a sus hijos en caso de presentar fiebre. McCombie (39) menciona en relación a lo hallado en estos estudios, que la distancia de las poblaciones a los servicios de salud y el costo de los medicamentos son las principales razones que dificultan el tratamiento a tiempo de la malaria.

El papel de los microscopistas y el surgimiento de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina

En Colombia, un informe del Comité de revisión y evaluación del programa de malaria presentado en 1979 menciona que "...llama la atención el alto porcentaje de error en el diagnóstico de especies, 46,1 % en 1977 y 66,8 % en 1978, del número de láminas positivas revisadas (...) También preocupante es el alto número de láminas declaradas negativas en 1976 y que resultaron ser positivas (46,1 %). En 1978, aunque este tipo de error disminuyó considerablemente (6,0 %), aumentó el contrario, es decir, que un gran número de muestras declaradas positivas (27,2 %) resultaron negativas". (40). El diagnóstico parasitológico es esencial para acceder al tratamiento correcto y oportuno (41), así, como resultado de un incorrecto diagnóstico, podría haberse suministrado cloroquina a pacientes que deberían haber recibido otro tipo de tratamiento o ninguno, y como consecuencia de esto, la presión de selección sobre cepas de *P. falciparum* podría haber contribuido al desarrollo de cepas resistentes a este medicamento.

Adherencia al tratamiento con cloroquina

A nivel mundial el porcentaje de abandono al tratamiento es significativamente elevado, osci-

lando entre 20 y 90 %, lo que ha llevado a implementar estrategias de intervención. Se ha demostrado que garantizar la adherencia al tratamiento permite retrasar la aparición de resistencia (42). La cura clínica y los efectos adversos de los antimaláricos son algunos de los factores asociados a la pobre adherencia y a la ausencia de búsqueda de ayuda y tratamiento en caso de un nuevo episodio de sintomatología probable de malaria (43).

En Tailandia (44) y Ecuador (45), 37,5% y 50,6 % respectivamente, reportaron abandono del tratamiento por esta causa. En Ghana (46) se evidenció una pobre adherencia a las dosis estándar del tratamiento con medicamentos antimaláricos tanto por prescriptores como por los pacientes; en esta región el tratamiento de la malaria por los profesionales de la salud no estaba conforme a los regímenes estándar de tratamiento: había una gran variabilidad de la dosis, ruta, frecuencia de administración y en la duración del tratamiento (47). La discrepancia entre el conocimiento y la práctica mostró una sobre prescripción (dosis muy altas de cloroquina en infantes y niños), inadecuada prescripción (dosis inadecuada de cloroquina para adultos) e incorrecta prescripción en el 84,8 % de los casos estudiados. Los hallazgos de este estudio demostraron que aspectos socioculturales se relacionaban con el tratamiento inadecuado.

Se ha descrito la relación entre el uso de esquemas cortos de fácil administración como condicionantes de buena adherencia al tratamiento de malaria causada por *P. falciparum* (48). En Perú se han logrado identificar ciertos factores que influyen positiva o negativamente en la adherencia al tratamiento antimalárico. Dentro de las primeras, se identificó la conciencia de enfermedad, la confianza en la efectividad de los medicamentos, el conocimiento del riesgo de presentar complicaciones, los medicamentos de fácil y corta administración, tratamiento gratuito y supervisado, y la participación de promotores de salud. Como factores negativos, la rápida re-

cuperación de síntomas, aparición de efectos adversos, la movilidad poblacional y predominancia de la actividad agrícola, la pobre accesibilidad, la automedicación y la mala calidad de atención (43).

Otro de los factores que explican la baja adhesión de la población a los antimaláricos es el hecho de que muchas personas interrumpen el tratamiento una vez los síntomas desaparecen. Por ejemplo, en Myanmar, 25 % de los pacientes abandonó el tratamiento antimalárico al remitir los síntomas (49). Otro estudio realizado en Ecuador (45), demostró que 8,2 % de los pacientes que abandonaron el tratamiento dieron como motivo el rápido alivio de los síntomas. Así, este factor se constituye como uno de los frecuentemente señalados en la literatura.

La venta libre de cloroquina en las farmacias

Es importante resaltar como en varios países en desarrollo (Nigeria, Bangladesh, Tanzania y otros) se ha reportado una alta incidencia de fármacos como la cloroquina, con dosis subestándar dentro de los límites farmacéuticos, consecuencia de condiciones inadecuadas de almacenamiento en las farmacias y demás puntos de venta, como por ejemplo, la exposición del fármaco a altas temperaturas y un elevado porcentaje de humedad (encontradas ampliamente en países tropicales como Colombia). Las dosis subestándar pueden tener considerable repercusión en la eficacia del tratamiento y además, se ha reportado como éstas pueden tener considerables repercusiones en el tratamiento y además, como puede ser un factor que influye en el aumento de la presión de selección y contribuye al desarrollo de resistencia (50).

Adicionalmente, se ha identificado que los medicamentos de más bajo costo, poseen una mayor frecuencia de uso en comunidades. La cloroquina, el antimalárico más barato y de amplia disponibilidad, en el mercado, fue y sigue siendo usado extensamente en muchos de los países africanos con varios niveles de resistencia (51),

e incluso en Colombia en algunas zonas endémicas para malaria.

Para 1990 en África, el control de la malaria era exclusivamente basado en la quimioterapia, principalmente usando la cloroquina (52), lo que produjo un amplio uso en este continente. El Comité del Instituto de Medicina (53) (IOM), instituto que provee información y consejería en políticas de ciencia y salud, afirma que la cloroquina al ser un medicamento de bajo costo, promueve el uso frecuente por parte de los consumidores, incluyendo el sobreuso para todas aquellas enfermedades febriles que pueden tener una causa diferente a la malaria. Además, es claro en reafirmar como el sobreuso incrementa la probabilidad de seleccionar los parásitos resistentes y extender su aparición. En muchas áreas, los antimaláricos son usados para tratar todas las fiebres lo cual puede contribuir al surgimiento de cepas del parásito resistentes a los antimaláricos.

El papel de las campañas de sal medicada con cloroquina

La introducción de la campaña de sal medicada con un antimalárico como la cloroquina (AMM) fue contemplada como un método viable por la OMS (54) para la lucha contra la malaria, y como consecuencia fue empleado en Colombia y otros países. Las campañas de sal medicada en el país, pudieron ser un factor clave en el aumento de la presión de selección de cepas de *P. falciparum* resistente a cloroquina. Payne en 1987 (55) muestra evidencia que relaciona el papel de las campañas de administración masiva de medicamentos en la emergencia de la resistencia del parásito a los medicamentos antimaláricos. El autor se apoya en información que indica que la resistencia a la cloroquina aparece en los diferentes sitios en donde se ha tenido como común denominador el uso de cloroquina por un largo tiempo para profilaxis o tratamiento.

Wallace en 1990 (56) apoya la hipótesis de Payne, afirmando que "el empleo de los antiparasitarios a gran escala para la profilaxis o la mono-

terapia inevitablemente resulta en la selección de parásitos resistentes a los antimaláricos". De otro lado, los diversos niveles de resistencia que presenta en la actualidad *P. falciparum* a la cloroquina en las diferentes regiones geográficas del mundo, señalan otras variables tales como la intensidad de la transmisión, la inmunidad de la población y los desplazamientos humanos implicados en el problema (57).

Uso racional de los antimaláricos

Para la OMS (2001) (3), el uso racional de los antimicrobianos consiste en asegurar que "los pacientes reciban la medicación adecuada para sus necesidades clínicas en la dosis individual requerida, por un periodo adecuado y al más bajo costo para ellos y la comunidad". Además, advierte que el uso irracional de los medicamentos es una de las mayores amenazas a la salud pública en la actualidad. Solo dos tercios de la población mundial tienen acceso regular a medicamentos, y de esa proporción, más de la mitad reciben prescripciones incorrectas y, entre las personas que reciben prescripciones de fármacos, la mitad no la toma de la manera apropiada.

Foster (52), estimó que más de la mitad de los medicamentos antimaláricos habían sido automedicados y que el uso común de la cloroquina presenta un problema asociado tanto a bajas como a altas dosis suministradas. Con la automedicación existe el riesgo de tratamientos inapropiados como se reportó en Vietnam (58), donde solo el 30 % de los vendedores de antimaláricos recomendaban esquemas terapéuticos adecuados. Por su parte, las dosis subterapéuticas y abandonos de tratamiento son conocidos como factores que facilitan la selección espontánea de cepas de PFRC (59).

En África, se ha concluido que el fácil uso de la cloroquina hizo que fuera rutinariamente prescrita a los pacientes para tratar las fiebres. La cloroquina y la aspirina eran guardadas frecuentemente en las casas de las familias y la usaban para la automedicación (60). De la misma mane-

ra, en Tanzania se encontró como la comunidad se automedicaba con cloroquina y la consumía en dosis subterapéuticas ante una sospecha de malaria (61). En relación con lo anterior, en Nigeria, Oguonu y colaboradores (62) demostraron que tanto las comunidades urbanas como rurales poseían prácticas inadecuadas en cuanto al tratamiento de la malaria tales como la automedicación (79 % a nivel urbano y 20 % a nivel rural) y que a menudo usaban medicamentos antimaláricos como la cloroquina pero en dosis inapropiadas.

CONCLUSIONES

Factores no biológicos tales como el uso inadecuado de la cloroquina han sido críticos en el surgimiento y extensión de PFRC en el mundo. La selección de cepas de PFRC es el resultado de la interacción del parásito, el medicamento y el hospedero humano e invertebrado, y es principalmente influenciada por factores inmunes, la farmacocinética y la farmacodinámica del medicamento.

El uso racional de los antimaláricos, especialmente adecuado, monitoreado, la administración de terapia combinada de acuerdo a criterios estrictos, debe restringir el ataque y la aparición y extensión de la resistencia de *P. falciparum* a los nuevos antimaláricos. Se hace necesario entonces, establecer una política de regulación de compra - venta de medicamentos antimaláricos en las zonas endémicas para la enfermedad en las farmacias u otros sitios de venta, y que procure asegurar un tratamiento inmediato, eficaz y seguro para prevenir la mortalidad y reducir la morbilidad ocasionada por la malaria; lograr la cura parasitológica de la infección; optimizar la adherencia y aceptabilidad de los regímenes de tratamiento; reducir al mínimo la presión de selección y, prolongar la vida útil de los antimaláricos. Se destaca además la necesidad de establecer estudios que permanentemente realicen pruebas a los lotes de medicamentos antimaláricos hallados en los sitios de venta, para asegu-

rar la dosis estándar del antimalárico y reducir la probabilidad de administrar dosis subterapéuticas por un inadecuado almacenamiento.

Debido al alto costo de los nuevos antimaláricos (ej. artemisininas) su uso es restringido en los países endémicos y como resultado, en algunas partes del mundo las personas siguen usando tratamientos que son ineficaces para el tratamiento de malaria falciparum (ej. cloroquina). El problema de la automedicación y la incorrecta prescripción no están ligados únicamente a la cloroquina sino que también ya ha sido reportado en las artemisininas (63). Ante este panorama, el análisis de los factores no biológicos relacionados con el uso de antimaláricos como la cloroquina ofrece la posibilidad de buscar nuevas estrategias mediante la implementación de políticas nacionales de salud que tengan como objetivo establecer un mayor control sobre el uso de los nuevos antimaláricos en busca de retrasar la aparición de cepas de *P. falciparum* resistentes a los nuevos antimaláricos en el territorio colombiano.

AGRADECIMIENTOS

Los resultados presentados aquí hacen parte de una monografía producto de una investigación documental. Su ejecución fue posible gracias a una fase inicial liderada por María C. Acosta B. de la Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, por lo cual agradecemos su contribución. Este trabajo fue derivado del proyecto financiado por el Comité para el Desarrollo de la Investigación - CODI, Universidad de Antioquia (código 8700-1615). El Dr. Gómez-García recibió apoyo del Programa Jóvenes Investigadores e Innovadores de Colciencias.

REFERENCIAS

1. Kitchen LW, Vaughn DW, Skillman DR. Role of US military research programs in the develop-

ment of US Food and Drug Administration-approved antimalarial drugs. *Clin Infect Dis* 2006;43:67-71.

2. Nuwaha F. The challenge of chloroquine-resistant malaria in sub-Saharan Africa. *Health Policy Plan* 2001;16:1-12.
3. OMS. Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2001. p. 13.
4. Foster S. Treatment of malaria outside the formal health services. *J Trop Med Hyg* 1995;98:29-34.
5. Meshnick SR, Dobson MJ. The history of antimalarial drugs. In: PJ R, editor. *Antimalarial chemotherapy Mechanism of action, resistance and new directions in drug discovery*. Totowa, New Jersey: Humana; 2001. p. 15-25.
6. World Health Organization. *World Malaria Report 2009*. Geneva: World Health Organization; 2009.
7. Instituto Nacional de Salud. *Boletín epidemiológico semanal: Semana epidemiológica número 52 de 2010*. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública, Ministerio de Protección Social; 2010.
8. Crabb BS, Cowman AF. *Plasmodium falciparum* virulence determinants unveiled. *Genome Biol* 2002;3:1-4.
9. Jimenez JN, Muskus CE, Velez ID. Genetic diversity of *Plasmodium falciparum* and its implications in the epidemiology of malaria. *Biomedica* 2005;25:588-602.
10. Mohanty S, Mishra SK, Pati SS, Pattnaik J, Das BS. Complications and mortality patterns due to *Plasmodium falciparum* malaria

- in hospitalized adults and children, Rourkela, Orissa, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:69-70.
11. Moore DV, Lanier JE. Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg*. 1961;10:5-9.
 12. Cárdenas H. Estudio sobre distribución geográfica de las cepas de *P. falciparum* resistente a cloroquina en Colombia, Sur América. *Antioquia Med* 1965;15:329-332.
 13. Restrepo A, Álvarez L. Estudio *in vivo* de la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina en Colombia: descripción de la resistencia III. *Acta Med Colomb* 1980;5:367-379.
 14. Walker AJ, Lopez-Antunano FJ. Response to drugs of South American strains of *Plasmodium falciparum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1968;62:654-667.
 15. Blair S. Resistencia de *P. falciparum* a drogas en Colombia 1961 – 1986. *Biomedica* 1986;6:95-100.
 16. Ministerio de Salud. Guía de Atención Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Malaria. Bogotá: Ministerio de Salud, Dirección General de Promoción y Prevención; 1999.
 17. Carmona-Fonseca J, Tobón A, Álvarez G, Blair S. El tratamiento amodiaquina-sulfadoxina-pirimetamina tiene eficacia del 98 % para la malaria falciparum no complicada (Antioquia, Colombia; 2003). *Iatreia* 2005;18:5-26.
 18. Carmona-Fonseca J. Nuevos tratamientos para el paludismo en Colombia, 2006. *Acta Med Colomb* 2007;32:157-163.
 19. Noedl H. Artemisinin resistance: how can we find it? *Trends Parasitol*. 2005;21:404-405.
 20. Pettinelli F, Pettinelli ME, Eldin de Pecoulas P, Millet J, Michel D, Basseur P, et al. Short report: High prevalence of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in the French territory of Mayotte. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:635-637.
 21. Laxminarayan R, Over M, Smith DL. Will a global subsidy of new antimalarials delay the emergence of resistance and save lives? *Health Aff* 2006;25:325-336.
 22. Bruce-Chwatt LJ. Chemotherapy of malaria. In: J. B-CL, Canfield CJ, Clyde DF, Peters W, Wernsdorfer WH, editors. Geneva, Switzerland; 1981. p. 124.
 23. Organización Panamericana de la Salud. Uso racional de medicamentos. Bogotá: Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 2000.
 24. Winstanley P, Ward S. Malaria chemotherapy. *Adv Parasitol* 2006;61:47-76.
 25. Lipowsky R, Kroeger A, Vazquez ML. Socio-medical aspects of malaria control in Colombia. *Soc Sci Med* 1992;34:625-637.
 26. Nieto T, Mendez F, Carrasquilla G. Knowledge, beliefs and practices relevant for malaria control in an endemic urban area of the Colombian Pacific. *Soc Sci Med* 1999;49:601-609.
 27. Perez MA, Cortes LJ, Guerra AP, Knudson A, Usta C, Nicholls RS. Eficacia de la combinación amodiaquina más sulfadoxina-pirimetamina y de la cloroquina para el tratamiento del paludismo en Córdoba, Colombia, 2006. *Biomedica* 2008;28:148-159.
 28. Entralgo PL. Historia Universal de la medicina. Buenos Aires, Argentina: MASSON, S.A. Barcelona- España y XL SISTEMAS, S.A. [CD-ROM]. Versión 2.0.; 1998.
 29. Nieto M. La Condesa, los Jesuitas, el Cardinal, el Demonio, Linneo y sus polvos. En:

Historia natural y apropiación del nuevo mundo. Bogotá: Museo de Historia de la Ciencia; 1997. p. 181-232.

30. Dobson MJ. Bitter-sweet solutions for malaria: exploring natural remedies from the past. *Parassitologia* 1998;40:69-81.
31. Greenwood D. Conflicts of interest: the genesis of synthetic antimalarial agents in peace and war. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:857-872.
32. Jiménez M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. *DOY-MA: Reumatología clínica* 2006;2:190-201.
33. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med* 1983;75:11-18.
34. Pinotti M. New method for the control of malaria by the use of drugs mixed with kitchen salt in daily diet. *Rev Bras Med* 1953;10:241-246.
35. Najera JA. Malaria and the work of WHO. *Bull World Health Organ* 1989;67:229-43.
36. Mendez F, Carrasquilla G, Munoz A. Risk factors associated with malaria infection in an urban setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:367-371.
37. Pineda F, Agudelo CA. Percepciones, Actitudes y prácticas en malaria en el amazonas colombiano. *Rev Salud Pública* 2005;7:339-348.
38. Nwanyanwu OC, Redd SC, Ziba C, Luby SP, Mount DL, Franco C, et al. Validity of mother's history regarding antimalarial drug use in Malawian children under five years old. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:66-68.
39. McCombie SC. Treatment seeking for malaria: a review of recent research. *Soc Sci Med* 1996;43:933-945.
40. Servicio de Erradicación de la Malaria. Comité de revisión y evaluación del programa de malaria. Informe del comité de revisión y evaluación del programa de malaria: Primer borrador. Bogotá: Servicio de Erradicación de la Malaria; 1979. p. 23.
41. Gwer S, Newton CR, Berkley JA. Over-diagnosis and co-morbidity of severe malaria in African children: a guide for clinicians. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:6-13.
42. Gomes M, Wayling S, Pang L. Interventions to improve the use of antimalarials in south-east Asia: an overview. *Bull World Health Organ* 1998;76 (Suppl. 1):9-19.
43. Llanos F, Cotrina A, Campana P. Factores asociados a la adherencia al tratamiento de malaria en Piura y Tumbes - Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2002;19:68-73.
44. Fungladda W, Honrado ER, Thimasarn K, Kitayaporn D, Karbwang J, Kamolratanakul P, et al. Compliance with artesunate and quinine + tetracycline treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Bull World Health Organ* 1998;76:59-66.
45. Yépez M, Zambrano D, Carrasco F, Yépez R. Factores asociados con el cumplimiento del tratamiento antipalúdico en pacientes ecuatorianos. *Rev Cubana Med Trop* 2000;52:81-89.
46. Ofori D, Arhinful DK. Effect of training on the clinical management of malaria by medical assistants in Ghana. *Soc Sci Med* 1996;42:1169-1176.
47. Ofori D. Treatment of malaria in Ghana: present state. *Ghana Med J* 1989;23:243.
48. Abraham C, Clift S, Grabowski P. Cognitive predictors of adherence to malaria prophylaxis regimens on return from a malarious region: a prospective study. *Soc Sci Med* 1999;48:1641-1654.

49. Ko Ko H. The study of the efficacy and safety of oral dihydroartemisinin tablet (cotecxin) on uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria patients. Mandalay: The Myanmar Medical Association Speciality Conference; 1995.
50. Shakoor O, Taylor RB, Behrens RH. Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Trop Med Int Health* 1997;2:839-845.
51. D'Alessandro U, Buttiens H. History and importance of antimalarial drug resistance. *Trop Med Int Health* 2001;6:845-848.
52. Foster SD. Pricing, distribution, and use of antimalarial drugs. *Bull World Health Organ* 1991;69:349-363.
53. Arrow KJ. Saving Lives, Buying Time, 84. Economics of malaria drugs in an age of resistance. Washington: Institute of Medicine; 2004.
54. WHO. Chemotherapy of Malaria. Geneva: World Health Organization, WHO Technical Report Series 226; 1961.
55. Payne D. Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today* 1987;3:241-246.
56. Wallace P. The prevention of antimalarial drug resistance. *Pharmacol Ther* 1990;47:499-508.
57. Hastings IM, D'Alessandro U. Modelling a predictable disaster: the rise and spread of drug resistant malaria. *Parasitol Today* 2000;16:340-347.
58. Cong LD, Yen PT, Nhu TV, Binh LN. Use and quality of antimalarial drugs in the private sector in Vietnam. *Bull World Health Organ* 1998;76:51-58.
59. Newton P, White N. Malaria: new developments in treatment and prevention. *Annu Rev Med* 1999;50:179-192.
60. Charmot G, Le Bras J. Chemoresistance of Malaria in 1986. *Med Mal Infect* 1986;16:334-338.
61. Nsimba SE, Rimoy GH. Self-medication with chloroquine in a rural district of Tanzania: a therapeutic challenge for any future malaria treatment policy change in the country. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:515-519.
62. Oguonu T, Okafor HU, Obu HA. Caregivers's knowledge, attitude and practice on childhood malaria and treatment in urban and rural communities in Enugu, south-east Nigeria. *Public Health* 2005;119:409-414.
63. Shwe T, Lwin M, Aung S. Influence of blister packaging on the efficacy of artesunate + mefloquine over artesunate alone in community-based treatment of non-severe falciparum malaria in Myanmar. *Bull World Health Organ* 1998;76 (Suppl. 1):35-41.

