

Recurrencias de malaria por *Plasmodium vivax* según el uso de primaquina. Análisis de estudios descriptivos longitudinales

Plasmodium vivax malaria recurrence according to the use of primaquine. Analysis of longitudinal descriptive studies

Resumen

Antecedentes: la primaquina (PQ) es el único medicamento disponible en el mercado para prevenir recurrencias del paludismo por *Plasmodium vivax* pero varios aspectos suyos se desconocen. **Objetivo:** comparar regímenes de PQ para prevenir recurrencias de malaria vivax. **Metodología:** revisión sistemática de datos. **Resultados:** 1. ¿Según los estudios descriptivos, la PQ es eficaz para prevenir las recurrencias del paludismo vivax? Sí. La comparación de estudios que no usaron PQ con otros que sí la aplicaron, en cualquier esquema, mostró que si no se usa PQ la recurrencia es altamente probable. 2. ¿Tienen la misma eficacia dosis diarias (mg/kg) iguales pero dosis totales diferentes? La dosis total de 75 mg es tanto o más eficaz que la de 210 mg. 3. ¿La eficacia anti-recurrencias depende del lugar donde sucede la infección? Si. Hay variación según país y región. 4. ¿La frecuencia de recurrencias depende del tiempo de seguimiento post tratamiento? La respuesta no es uniforme para todos los lugares. **Conclusiones:** la PQ resultó eficaz para prevenir las recurrencias, pero no fue 100%. Las dosis totales de 210 y de 75 mg tuvieron igual eficacia, pero 75 mg sólo han sido evaluados en India, donde *P. vivax* parece ser más sensible a la PQ que en otros lugares. Parece indudable la influencia del lugar en la proporción de recurrencias, incluso con una misma dosis total. El papel del tiempo de seguimiento no resultó claro. Deben evaluarse esquemas alternativos al estándar, que tiene eficacia promedio de 90% o más.

Palabras clave: Primaquina. Malaria. *Plasmodium vivax*. Recurrencia. Eficacia. Estudios descriptivos.

Jaime Carmona-Fonseca

"Grupo Salud y Comunidad César Uribe Piedrahíta" (Universidad de Antioquia)

Financiación: Se obtuvo financiación de: Colciencias (Código: 111549326134; Contrato 611-2009); Estrategia de Financiación Codi-Universidad de Antioquia 2011-2012; y Universidad de Antioquia.

Declaración de conflictos: Ninguno para manifestar.

Correspondencia: Jaime Carmona-Fonseca. "Grupo Salud y Comunidad César Uribe Piedrahíta", Universidad de Antioquia, Carrera 51D número 62-29 [Falta inserir CP], Medellín, Colombia. Mail: jaimecarmonaf@hotmail.com

Abstract

Background: primaquine (PQ) is the only drug available in the market to prevent *Plasmodium vivax* malaria recurrence, but several aspects are still unknown. **Objective:** To compare PQ regimens to prevent recurrence of vivax malaria. **Methods:** systematic review and meta-analysis of data. **Results:** 1. According to descriptive studies, is PQ effective in preventing recurrence of vivax malaria? Yes. The comparison of studies that did not use PQ to others that did, using any regimen, showed that if PQ is not used, recurrence is highly likely. 2. Are equal daily doses effective (mg/kg) but total doses different? The total dose of 75 mg is equally or more effective than 210 mg. 3. Does the efficacy depend on where the infection happens? Yes. There is variation by country and region. 4. Does the recurrence rate depend on the post-treatment time follow-up? The answer is not uniform everywhere. **Conclusions:** Although not 100%, PQ is effective in preventing recurrence. Total doses of 210 and 75 mg are equally effective, but 75 mg alone has been evaluated in India, where *P. vivax* seems to respond better to PQ than elsewhere. The effect of place in the proportion of recurrences seems evident, even using the same total dose. The role of follow-up time is not clear. Although the standard regimen has an average effectiveness of 90% or more, alternative regimens should be assessed.

Keywords: Primaquine. Malaria. *Plasmodium vivax*. Recurrence. Efficacy. Descriptive studies.

Introducción

Plasmodium vivax es frecuente en Asia y en América (desde el norte de México hasta el norte de Argentina) y está casi ausente en África¹. La reaparición o recurrencia de la parasitemia, con o sin síntomas asociados, semanas después de haber habido una curación de la enfermedad, con eliminación total de los hemoparásitos y de los síntomas, es un rasgo exclusivo del paludismo por *P. vivax* y *P. ovale*²⁻⁴.

La primaquina (PQ), una 8-aminoquinolina⁵, es más eficaz cuando se da simultáneamente con los esquizontocidas sanguíneos⁶ y posee el espectro de actividad más amplio entre todos los antimaláricos⁷. En malaria vivax, el riesgo de recurrencia/recaída cuando el tratamiento se hace únicamente con PQ es de 79-80%, con 12 meses de seguimiento, dando tanto 15 como 22,5 mg mg/día por 14 días^{6,8}, algo similar a tratarla solo con cloroquina como esquizontocida y sin dar PQ, pues la recurrencia/recaída fue de 99-100%⁶, valor éste que los datos globales sitúan en 5% a 80% y más, dependiendo de la zona geográfica⁹. Ni el esquizontocida, cualquiera que sea, solo ni la PQ sola son capaces de evitar la recurrencia/recaída, como ya se ha señalado⁹⁻¹⁰.

Los estudios iniciales hallaron que una dosis total (DT) de PQ de 200 mg base produjo la curación y que, para un adulto, una dosis diaria de 15 mg (0,25 mg/kg/día) por 14 días fue bien tolerada; ese esquema se adoptó como el estándar anti-recurrencias⁹, inclusive por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴. El bloqueo de la transmisión a anofeles al usar PQ se logra con la dosis usual, que causa completa pérdida de la transmisión en 4-20 horas¹¹.

Es costumbre no dar más de 210 mg de DT de PQ, aunque el peso corporal sea mayor de 60 kg; así, aquellos con más de 60 kg absorben dosis menores de las que debieran tomar; esto parece contribuir a fallas terapéuticas de la PQ¹².

Con la DT estándar de PQ (DTE-210-14: resultante de 0,25 mg/kd/día por 14 días) se obtiene una proporción de recurrencias de

26,7% (16/60)¹³. Una dosis única semanal de 30, 45 ó 60 mg dada por 8 semanas consecutivas (DT: 240, 360 y 480 mg) es bien tolerada y permite recurrencias en 56, 10 y 6% de los casos, respectivamente, mostrando clara relación dosis-respuesta¹³. La dosis de 45 mg/semana por 8 semanas es tan eficaz para evitar recurrencias como 30 mg/día por 14 días (DT: 420 mg) o como 60 mg/día por 7 días (DT: 420 mg)¹⁴.

A partir de la malaria en monos con *P. cynomolgi* y los estudios humanos (experimentales y de campo) con malaria por *P. vivax*, de hace más de 50 años, se piensa que la curación radical (curación clínica y parasitaria que incluye evitar las recaídas) de la infección con *P. cynomolgi* y con *P. vivax* es una función de la DT de 8-aminoquinolinas^{13,15}.

La tolerancia de *P. vivax* a PQ sucede en el sureste de Asia y en Oceanía, pero el riesgo de falla terapéutica ha sido rara vez bien documentado en cualquier lugar^{9,16}. La resistencia a la PQ por parte de los estadios sanguíneos de *P. vivax* existe¹⁷ pero es de poca importancia clínica y la que interesa para las recaídas es la que puedan presentar las formas tisulares hepáticas o hipnozoítos.

La revisión Cochrane 2009, con estudios clínicos controlados aleatorios, halló que¹⁸ 210-14 produjo significativamente menos recurrencias que el tratamiento únicamente con cloroquina, sin agregar PQ; 75-5 careció de efecto anti-recurrencias comparada con el tratamiento de solo cloroquina y entre 210-14 y 75-5 fue significativamente mejor 210-14. Esta revisión no dejó dudas sobre la eficacia y la mejor forma de usar la PQ, pero persisten dudas sobre la mejor dosificación, entendida esta en función de la dosis (mg/kg) (¿debe mantenerse 0,25 mg/kg/día o deben ser más de 0,25?), del número de días en que la DT debe darse (¿es igual 0,25 mg/kg/día por 14 días que 0,50 mg/kg/día por 7 días, o que ≈1,25 mg/kg/día por 3 días u otra forma?) y ¿debe mantenerse el límite máximo de 210 mg de DT o debe darse la cantidad que corresponda al peso corporal real? Los escasos datos disponibles indican que, al parecer, la DT 210 mg no debe darse

en tan pocos días como 3 ó 5 porque la frecuencia de recaídas se eleva muchísimo¹⁹, pero hay que evaluar más su aplicación en 7 días¹⁹.

El objetivo de la presente revisión fue medir, mediante un análisis estadístico de estudios descriptivos longitudinales, la eficacia de la PQ para evitar las recurrencias de la malaria por *P. vivax*. El metanálisis tiene empleo más generalizado para evaluar ensayos clínicos aleatorios y puede aplicarse también en estudios descriptivos y de evaluación de pruebas diagnósticas y pronósticas²⁰.

Materiales y métodos

Clase de estudio y preguntas específicas para resolver con el análisis

Se aplicaron metodologías sugeridas para la revisión sistemática y el metanálisis²⁰⁻²². Se buscó dar respuesta a estas preguntas: 1-¿La PQ es eficaz para prevenir las recurrencias del paludismo vivax? 2-¿Tienen la misma eficacia dosis diarias (mg/kg) iguales pero DT diferentes? Se quiere comparar la eficacia de 0,25 mg/día por 5 días con la misma dosis por 7 y 14 días, o sea comparar DT de 75, 105 y 210 mg. 3-¿La eficacia de la PQ para prevenir las recurrencias del paludismo vivax depende del lugar donde sucede la infección? 4-¿La frecuencia de recurrencias depende del tiempo de seguimiento (número de meses) post tratamiento?

Fuentes de información, palabras claves, fechas, idiomas

Se buscó información en Lilacs, Scielo, PubMed (Medline), Cochrane, Embase, Free Medical Journals e Intermedicina. Se usó la clave “primaquina” (primaquine) combinada con una o varias más: “recurrencia” (recurrence), “recaída” (relapse), “vivax” (vivax). Se hizo búsqueda de información hasta el 10 de mayo de 2011. La búsqueda se hizo sin límite de idioma y de fecha.

Tipos de estudios y de participantes

Se buscaron informes exclusivamente con diseño descriptivo longitudinal o estudio de una única cohorte o estudio de observación. Son estudios que aplicaron o no aplicaron PQ a pacientes para tratar la malaria vivax que padecían. Se trabajó con un grupo que, después de curado el ataque agudo —mediante el uso de esquizonticida, generalmente la cloroquina—, sus integrantes fueron seguidos por determinado tiempo con el fin de constatar si aparecía la recurrencia. El estudio debió medir la eficacia de cualquier régimen de administración de PQ, así no hubiese tenido como objetivo principal evaluar la eficacia anti-recurrencias de la PQ. Se excluyeron escritos sobre “presentación de caso” y estudios clínicos controlados. No se buscó información con autores ni con investigadores.

Se aceptaron estudios con adultos o niños, hombres o mujeres (excepto embarazadas). No se aceptaron pacientes con infecciones mixtas, sino exclusivamente por *P. vivax*. No se exigió exclusión de pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa G6PD.

Se incluyeron estudios que usaron cualquier esquizonticida (cloroquina, amodiaquina, artesunato, etc.), bien fuese solo o con PQ en cualquier esquema. Se exigió un seguimiento mínimo de los pacientes durante dos meses, de los cuales los primeros 28-30 días debieron corresponder a un estado de carencia de parasitemia asexual y de síntomas-signos clínicos, como expresión de que el ataque agudo había sido curado. Lo importante para resaltar es que los pacientes incluidos siempre se curaron del ataque agudo, que es acción principalmente del esquizonticida, y únicamente entonces, tras completar 28-30 días de curación, se sometieron a seguimiento para estudiar la recurrencia; ese seguimiento posterior fue variable.

Información exigida a los artículos; evaluación de los informes

- Describir con precisión el grupo de tra-

tamiento;

- indicar el tamaño del grupo;
- indicar precisamente la dosis de PQ aplicada;
- indicar el tiempo de seguimiento (no se exigió un tiempo mínimo de seguimiento);
- indicar el número o la proporción de recurrencias en cada grupo;
- indicar con claridad y precisión si los sujetos estuvieron en área de transmisión malárica luego de recibir el tratamiento preventivo;
- manifestar explícitamente que el diagnóstico de infección palúdica se estableció con gota gruesa o con PCR, con inequívoca indicación de la especie de *Plasmodium*, sin importar la parasitemia hallada ni la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas.

La calidad de los estudios incluidos se evaluó pero no fue criterio para excluirlos; así, por ejemplo, la omisión de los datos sobre pérdidas en el seguimiento para detectar infecciones no llevó a excluir esos informes; tampoco fueron criterio de exclusión la forma de asignación al grupo de tratamiento (aleatoria, no aleatoria), la omisión del dato sobre supervisión vs. no supervisión del tratamiento, la deficiencia del análisis estadístico, la magnitud de la eficacia del tratamiento para prevenir la malaria.

La búsqueda de informes, la verificación de los criterios de inclusión y la evaluación de cada artículo fueron ejecutadas directa y exclusivamente por el autor de este trabajo.

Análisis estadístico

De cada estudio se tomaron los datos sobre el tamaño de cada grupo de tratamiento evaluado, el número de recurrencias encontrado o la proporción de las mismas. La incidencia de recurrencias se calculó según el análisis por protocolo (recurrencias al final del seguimiento dividido por el número de personas que llegaron al final del seguimiento)²³⁻²⁴. El tiempo de seguimiento para países y regiones fue ponderado para

calcular el promedio y el factor de ponderación fue el número de pacientes en cada estudio: el número de meses de seguimiento se multiplicó por el número de personas seguidas; la sumatoria de esos productos se dividió por la suma de pacientes. El tiempo promedio de seguimiento, en meses, en cada país o región se calculó en función de todos los tratamientos evaluados en cada país o región.

Para grupos de estudios, según determinada variable (lugar, dosis de PQ, etc.), se calcularon el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%), con EpiInfo 6.04.

La distribución de frecuencias de la incidencia de malaria entre grupos según determinada variable (lugar, dosis de PQ, etc.) se analizó mediante una prueba ji (chi) cuadrada (X^2) de Mantel-Hanszel (X^2_{MH}) por medio de EpiInfo 6.04.

Siempre se consideró como estadísticamente significativa una probabilidad (p) menor de 0.05, teniendo en cuenta los grados de libertad (gl) asociados.

Resultados

Se incluyeron 41 estudios descriptivos longitudinales de campo, en personas sin o con tratamiento con PQ, contenidos en 33 referencias (Tabla 1-A)^{12,19,25-57}. Fueron exclusivamente estudios descriptivos, con o sin asignación aleatoria, realizados entre 1945 y 2011, en diferentes países, tanto en zonas endémicas de malaria como libres de ella. Se hallaron cuatro esquemas de dosificación de la PQ:

- DTE-210-14 (el esquema más común, usado en Asia —excepto India— y en América);
- DT-210-7 (0,50 mg/kg/día por 7 días, usado en Brasil);
- DT-75-5 (0,25 mg/kg/día por 5 días, casi exclusivo de India);
- no administrar PQ.

De zonas no endémicas se hallaron 6 informes y de las endémicas se encontraron 35 (sureste de Asia: 11, India: 14, Pakistán: 2,

Etiopía: 1, América del Sur: 7). Los estudios incluidos abarcan a 24.143 pacientes, de los cuales 14.835 (62%) recibieron PQ y 9.308 (38%) no la usaron. En un mismo país hay áreas endémicas y no endémicas; los lugares más apropiados para los estudios sobre verdaderas recaídas son los que se hacen en zonas no endémicas, donde todas las recurrencias son verdaderas recaídas.

El tiempo de seguimiento de los pacientes varió intensamente: desde 2 hasta 60 meses, con promedio ponderado de 11,56 meses (zona no endémica: 6,82; zona endémica: 14,12). También varió fuertemente según la dosis de PQ: 210-14 tuvo 5,90 meses, valor cercano al de 210-7, que presentó 4,82 meses, pero estos dos fueron muy distantes de los otros dos: 75-5 mostró 15,56 meses; sin PQ apareció con 14,41 meses (Tabla 1-B).

La incidencia de recurrencias fue de 8,16 x 100 con 210-14; de 25,10 x 100 con 210-7; de 8,14 x 100 con 75-5; de 26,15 x 100 sin PQ (para cuatro proporciones $p = 0,000001$), pero no existe diferencia significativa entre 210-14 vs. 75-5 ($p > 0,962$) ni entre 210-7 vs. 0 ($p > 0,701$) (Tabla 2-A). Esos hallazgos se ratifican con el análisis del riesgo relativo (RR) por regiones, en función de los esquemas de PQ (Tabla 3). Siempre, 210-14 comparada con no uso de PQ (0 mg) demostró un RR “protector” (menor de 1: a menor valor del RR, mayor la protección). En la zona de endemia se obtuvo:

- muy elevada protección con 210-14, comparada con 0 mg de PQ (RR = 0,09166);
- la eficacia de 210-7, comparada con 0 mg de PQ, es muy débil (RR = 0,81559 en Suramérica);
- la dosis 75-5, frente a 0 mg de PQ, tiene clara eficacia (RR= 0,31117; India RR= 0,43858);
- la enorme ventaja de 210-14 sobre 210-7 y 75-5 es clara: RR de 0,09466 y 0,29374, respectivamente.

Un mismo tratamiento tuvo notoria variación en las recurrencias en función del lugar. El esquema 210-14 presentó 2,04 x 100 en el sureste de Asia, contra 10,98 en

Tabla 1 - Incidencia de recurrencias observadas de malaria vivax según dosis total de primaquina en los estudios incluidos.

Table 1 - Incidence of vivax malaria recurrences observed according to total dose of primaquine in the studies included.

A. Datos de cada estudio. / A. Data from each study.														
Endemia	meses	Primaquina: dosis total (mg, días)											Autor-1; ref	
		210 mg en 14 días			210 mg en 7 días			75 mg en 5 días			0 mg			
Lugar		nro ^a	R	no-R	nro	R	no-R	nro	R	no-R	nro	R	no-R	
No-Endemia														
Brasil	6	1.086	314	772										Boulos 1991; 30
Brasil	6	50	7	43										Duarte 2011; 11
New York	7	60	26	34						15	7	8		Smoak 1997; 52
Alemania	18	56	7	49										Jelinek 1995; 39
Israel	24	15	5	10										Schwartz 1998; 46
Colombo	12							6	5	1				Fernandopulle 2003; 34
No-E	6,82^b	1.267	359	908				6	5	1	15	7	8	
Endemia				0										
Surcorea	6			0							1.021	327	694	* tres ref: 26-28
Surcorea ^c	6	2.375	57	2.318										Moon 2009; 43
Surcorea ^c	6	1.506	5	1.501										Moon 2009; 43
Tailandia	2	43	2	41										Luxemburger 1999; 41
Tailandia	1	53	3	50										Fryauff 1997; 35
Tailandia	3	92	5	87										Maneeboonyang 2011; 42
Tailandia	3	187	15	172										Takeuchi 2011; 55
Tailandia	2										342	143	199	Luxemburger 1999; 41
Tailandia	2										536	63	473	Awab 2010; 29
N. Guinea	2										54	54	0	Fairley 1945; 33
Pacífico	3,5										562	405	157	Fairley 1945; 33
Asia Este	5,05	4.256	87	4.169							2.515	992	1.523	
India	18							5.541	511	5.030				Dua 2001; 32
India	6							165	15	150				Gogtay 1998; 36
India	18							725	50	675				Sinha junio 1989; 50
India	12							100	6	94	200	56	144	Srivastava 1996; 54
India	12							1.520	40	1.480				Sharma 1990; 48
India	8										264	50	214	Sharma 1990; 48
India	8							995	104	891	2.500	222	2278	Singh 1990; 49
India	12										283	19	264	Gogtay 2000; 37
India	60										316	140	176	Adak 1998; 25
India	48										487	147	340	Adak 1998; 25
India	36										497	132	365	Adak 1998; 25
India	24										524	149	375	Adak 1998; 25
India	12										669	156	513	Adak 1998; 25
India	12										222	20	202	Sinha sep 1989; 51
India	16,69^d							9.046	726	8.320	5.962	1.091	4.871	
Pakistán	12										250	130	120	Rowland 1999; 45
Pakistán	6										212	99	113	Leslie 2004; 40
Etiopía	3										29	15	14	Schwartz 1998; 46
Paki-Etiop	8,88										491	8,88	491	
Asia	13	4.256	87	4.169				9.046	726	8.320	8.968	2.327	6.641	
Brasil	3	31	2	29				30	8	22				Villalobos 2000; 56
Brasil	4	37	2	35	36	0	36							Abdon 2001; 24
Brasil	6				164	55	109							Orjuela 2009; 44
Perú	2	28	2	26	28	3	25							Solari 2002; 53
Colombia	6	68	12	56										Carmona 2009-a; 31
Colombia	4				35	8	27							Carmona 2009-b; 18

Tabla 1 - Incidencia de recurrencias observadas de malaria vivax según dosis total de primaquina en los estudios incluidos. (cont.)

Table 1 - Incidence of vivax malaria recurrences observed according to total dose of primaquine in the studies included. (cont.)

Endemia	meses	Primaquina: dosis total (mg, días)											Autor-1; ref	
		210 mg en 14 días			210 mg en 7 días			75 mg en 5 días			0 mg			
Lugar		nro ^a	R	no-R	nro	R	no-R	nro	R	no-R	nro	R	no-R	
Guyana	30										325	100	225	Hanf et 2009; 38
Francia														
Suramérica	15,1	164	18	146	263	66	197	30	8	22	325	100	225	
No endemia	6,82	1.267	359	908				6	5	1	15	7	8	
Endemia	14,12	4.420	105	4.315	263	66	197	9.076	734	8.342	9.293	2.427	6.866	
General	11,56	5.687	464	5.223	263	66	197	9.082	739	8.343	9.308	2.434	6.874	

^a nro: número de pacientes en cada tratamiento; R recurrencia, no-R no recurrencia.

nro: number of patients in each treatment, R recurrence; no-R non-recurrence.

^b El tiempo promedio de seguimiento, en meses, en cada país o región, se calculó en función de todos los tratamientos evaluados en cada país o región. Ver abajo los tiempos ponderados de seguimiento para las regiones, en cada tratamiento.

The average follow-up time (months) in each country or region was calculated based on all treatments evaluated in each country or region. See below for follow-up time weighted regions in each treatment.

^c Surcorea: 2.375 soldados, con re-exposición a malaria después del tratamiento; 1.506 veteranos, sin re-exposición a malaria después del tratamiento. En este último grupo las recurrencias son recaídas genuinas.

South Korea: 2,375 soldiers, with re-exposure to malaria after treatment; 1,506 veterans, without re-exposure to malaria after treatment. In the latter group relapsed recurrences are genuine.

^d El seguimiento promedio para los dos esquemas evaluados en India fue de 16,97 meses. Para PQ 75-5, el seguimiento promedio fue de 15,61 meses; para PQ 0 mg, el seguimiento promedio fue de 19,13 meses.

The average follow-up for the two regimens in India was 16.97 months. For PQ 75-5, the average follow-up was 15.61 months; for PQ with 0 mg, mean follow-up was 19.13 months.

* Alving et al 1953 (26); Hankey et al 1953 (27); Coatney et al 1953 (28)

B. Tiempos de seguimiento ponderados (meses) para las regiones, en cada tratamiento.

B. Weighted follow-up time (months) for regions, in each treatment.

Zona	PQ: esquema de dosificación (mg totales-días de repartición)									
	210-14		210-7		75-5		0		Total	
	Mes	nro	Mes	nro	Mes	nro	Mes	nro	Mes	Nro
No-Endemia	6,79	1.267	-- ^a	--	6	6	7	15	6,82	1.288
Endemia	5,65	4.420	4,82	263	15,57	9.076	14,42	9.557	13,09	23.316
Asia	--	--	--	--	15,61	9.046	13,87	9.232	13,02	22.534
Asia Este	5,71	4.256	3,95	2.530	--	--	3,96	2.515	5,05	6.771
India	--	--	--	--	--	9.046	18,27	6.226	16,69	15.262
Pakistán-Etiopía	--	--	--	--	--	--	8,88	491	8,88	491
Suramérica	4,30	164	4,82	263	3	30	30	325	15,1	782
No-End+End	5,90	5.687	4,82	263	15,56	9.082	14,41	9.572	12,76	24.604
Pacientes	Con PQ 5.687 + 263 + 9.082= 15.032						Sin PQ= 9.572		Total= 24.604	

^a No hubo estudios. / No studies.

^b El tiempo promedio de seguimiento, en meses, en cada país o región, se calculó en función de todos los tratamientos evaluados en cada país o región.

The average follow-up time (months) in each country or region was calculated based on all treatments evaluated in each country or region.

Suramérica (p = 0,000000). En una misma región y bajo un mismo esquema de PQ, hay fuerte variación en la incidencia de recurrencias por países (Tabla 2-B). En India únicamente se han evaluado las DT 0 y 75-5. El seguimiento ha variado entre 5 y 60 meses. Con 75-5 se evaluaron 9.082 pacientes, con

recurrencias de 8,14%; sin PQ se evaluaron 9.308 pacientes y recurrencias en 26,15% (p = 0,000000), datos que indican que en India el uso de PQ protege en forma altamente significativa contra las recurrencias. En Corea del Sur, donde las recurrencias son mucho más bajas que en los demás países

Tabla 2 - Incidencia (x 10²) de recurrencias de malaria vivax según dosis total de primaquina en cada estudio.**Table 2** - Incidence (x 10²) of recurrent vivax malaria according to total dose of PQ in each study.

A. Incidencia en cada estudio / A. Incidence in each study.					
Endemia y lugar	Incidencia ponderada de Recurrencias x10 ² por dosis total PQ				Autor-1; ref
No-E	210-14	210-7	75-5	0	
Brasil	28,91				Boulos 1991; 30
Brasil	14,00				Duarte 2011; 11
N. York	43,33			46,67	Smoak 1997; 52
Alemania	12,50				Jelinek 1995; 39
Israel	33,33				Schwartz 1998; 46
Colombo			83,33		Fernandopulle 2003; 34
No-E	28,33		83,33	46,67	
Endemia					
Surcorea				32,03	^e 26-28
Surcorea	2,40				Moon 2009; 43
Surcorea	0,33				Moon 2009; 43
Tailandia	4,65				Luxemburger 1999; 41
Tailandia	5,66				Fryauff 1997; 35
Tailandia	5,43				Maneeboonyang 2011; 42
Tailandia	8,02				Takeuchi 2011; 55
Tailandia				41,81	Luxemburger 1999; 41
Tailandia				11,75	Awab 2010; 29
N. Guinea				100,00	Fairley 1945; 33
Pacífico				72,06	Fairley 1945; 33
Asia Este	2,04			39,44	
India			9,22		Dua & Sharma 2001
India			9,09		Gogtay et al. 1998
India			6,90		Sinha et al. 1989 Jun
India			6,00	28,00	Srivastava et al. 1996
India			2,63	18,94	Sharma et al. 1990
India			10,45	8,88	Singh et al. 1990
India				6,71	Gogtay et al. 2000
India				44,30	Adak et al 1998
India				30,18	Adak et al 1998
India				26,56	Adak et al 1998
India				28,44	Adak et al 1998
India				23,32	Adak et al 1998
India				9,01	Sinha et al. 1989 Sep
India				18,94	Singh et al. 1990
India			8,03	18,33	
Pakistán				52,00	Rowland et al 1999
Pakistán				46,70	Leslie et al 2004
Etiopía				51,72	Schwartz & Sidi 1998
Pak-Etio				49,69	
Asia			8,03	25,75	

Tabla 2 - Incidencia (x 10²) de recurrencias de malaria vivax según dosis total de primaquina en cada estudio. (cont.)**Table 2** - Incidence (x 10²) of recurrent vivax malaria according to total dose of PQ in each study. (cont.)

Endemia y lugar	Incidencia ponderada de Recurrencias x10 ² por dosis total PQ				Autor-1; ref
	210-14	210-7	75-5	0	
Brasil	6,45		26,67		Villalobos-Salcedo et al 2000
Brasil		0,00			Abdon et al 2001
Brasil		33,54			Orjuela et 2009
Perú	7,14	10,71			Solari-Soto et al 2002
Colombia	17,65				Carmona et al 2009-a
Colombia		22,86			Carmona 2009-b
Guyana Francesa				30,77	Hanf et 2009
Suramérica	10,98	25,10		30,77	
No endemia	28,33		83,33	46,67	
Endemia	2,38	25,10	8,09	26,12	
General	8,16	25,10	8,14	26,15	

B. Resumen de la tabla 2-A / B. Summary of Table 2-A

Endemia y lugar	Incidencia de Recurrencias x 10 ² por dosis total PQ			
	210-14	210-7	75-5	0
No-Endemia	28,33		83,33	46,67
Endemia				
Asia Este	2,04			39,44
India			8,03	18,30
Pak-Etio				49,69
Asia			8,03	25,95
Suramérica	10,98	25,10		30,77
No endemia	28,33 (n=1.267) ^a		83,33 (n= 6)	46,67 (n= 15)
Endemia	2,38 (n=4.420)	25,10 (n= 263)	8,09 (n= 9.076)	26,12 (n=9.293)
General	8,16 (n=5.687)	25,10 (n= 263)	8,14 (n=9.082)	26,15 (n=9.308)

^a n: total de pacientes en cada esquema de PQ / n: total number of patients in each PQ regimen.

Para 4 grupos: p(X2)= 0,000001 / For 4 groups: p (X2) = 0.000001.

Valores de p(X2) para las comparaciones de pares de esquemas de PQ:

Values of p (X2) for comparisons of pairs of PQ regimens:

Esquema; %	No-endemia	Endemia	General
	Incidencias; p		
210-14 vs 0	28,33 vs 46,67 0,202217	2,38 vs 26,12 0,000000	8,16 vs 26,15 0,000000
210-14 vs 75-5	28,33 vs 83,33 0,011683	2,38 vs 8,09 0,001020	8,16 vs 8,14 0,962090
210-14 vs 210-7	n.a	2,38 vs 25,10 0,000000	8,16 vs 25,10 0,000000
210-7 vs 0	n.a	25,10 vs 26,12 0,763710	25,10 vs 26,12 0,701053
210-7 vs 75-5	n.a	25,10 vs 8,09 0,000000	25,10 vs 8,14 0,000000
75-5 vs 0	86,33 vs 46,67 0,295642	8,09 vs 26,12 0,000000	8,14 vs 26,15 0,000000

Tabla 3 - Riesgo relativo entre esquemas de primaquina, según regiones, para la incidencia de recurrencias de malaria vivax.

Table 3 - Relative risk among primaquine regimens, according to regions, for the incidence of vivax malaria recurrences.

Endemia y lugar	Meses Seguim/	Riesgo Relativo ^a entre esquemas de PQ					
		210-14 vs 0	210-7 vs 0	75-5 vs 0	210-14 vs 210-7	210-14 vs 75-5	210-7 vs 75-5
No-E	6,82	0,60717		1,78571	1,78571	0,34002	
Asia	8,91			0,30930			
Asia Este	5,05	0,05183					
India	16,97			0,43858			
Suramérica	14,60	0,35671	0,81559		0,43736		
No endemia	6,81	0,60717 (0,35 a 1,05) ^b		1,78571		0,34002 (0,24 a 0,49)	
Endemia	14,12	0,09096 (0,08 a 0,11)	0,96089	0,30966 (0,29 a 0,34)	0,09466 (0,07 a 0,13)	0,29374 (0,24 a 0,36)	3,10303
General	13,68	0,31201 (0,29 a 0,35)	0,95967	0,31117 (0,29 a 0,34)	0,32512 (0,26 a 0,41)	1,00270	3,08408

^a RR menor de 1 indica mayor protección por el tratamiento mencionado en primer lugar; RR mayor de 1 indica menor protección por el tratamiento mencionado en primer lugar.

RR less than 1 indicates greater protection by the first mentioned treatment; RR greater than 1 indicates less protection by the first listed treatment.

^b Intervalo de confianza de 95% para el RR. No se hizo el cálculo para regiones ni para los totales (endemia, no endemia, general) con RR cercano a 1. 95% Confidence interval for RR. Not calculated for regions and for total (endemic, not endemic, general) with a RR close to 1.

endémicos analizados, se evaluaron 210-14 y no PQ: las recurrencias con 210-14 fueron 15,15% (n = 3.819) y sin PQ fueron 32,03% (n = 1.021) (p = 0,000000). En Suramérica, 210-14 se asoció a una proporción de recurrencias de 10,98; por su parte, 210-7 produjo 25,10 y el no uso de PQ tuvo 30,77 x 100. Es consistente el hallazgo de que la PQ protege fuertemente tras las recurrencias, pero no hay relación dosis respuesta, pues 75 y 210 mg de DT protegieron igual.

La influencia del lugar es clara también al analizar las recurrencias en pacientes sin PQ. En India hubo 18,33 % (1.141/6.226) de recurrencias; en Tailandia fueron 23,46% (206/878); en Pakistán fueron 49,57% (229/462) y en Guyana Francesa fueron 30,77%. (100/325).

En resumen, el uso de PQ para prevenir las recurrencias mostró una fortísima influencia del lugar (país, región), aunque en general parece que puede decirse que la PQ previene las recurrencias comparada con no usarla, pero la diferencia entre usar 75 y 210 mg de DT no es clara.

El coeficiente de correlación lineal

entre proporción de recurrencias y meses de seguimiento es 0,0337 para el total de estudios (sugiere, con fuerza, que el tiempo de seguimiento no aumenta las recurrencias). En Tailandia los estudios han seguido los pacientes por apenas 1-3 meses, con 210 mg de PQ; para cuatro estudios¹⁴, el coeficiente de correlación es de 0,44445 (a mayor seguimiento, más recurrencias). En India, para seis estudios con dosis total de 75 mg, el coeficiente es - 0,20398 (a más seguimiento, menos recurrencias). En India, para once estudios sin PQ, el coeficiente es 0,79125 (sugiere, con fuerza, que a mayor seguimiento, más recurrencias). En otros países no es posible este análisis por la escasez de estudios.

En resumen, el tiempo de seguimiento, como lo hizo el lugar, también influye en la proporción de recurrencias, al menos en los estudios sin PQ o con 210 mg de DT.

Las preguntas de estudio y sus respuestas

- ¿La PQ es eficaz para prevenir las recurrencias del paludismo vivax? La

respuesta es sí. La comparación de estudios que no usaron PQ con otros que sí la aplicaron, en cualquiera de los esquemas, mostró que si no se usa PQ la recurrencia es muy probable.

- 2. ¿Tienen la misma eficacia dosis diarias iguales pero DT diferentes? Se compararon 75-5 y 210-14. La respuesta no es clara; los datos sugieren que 75-5 es tanto o más eficaz que 210-14.
- 3. ¿La eficacia de la PQ para prevenir las recurrencias del paludismo vivax depende del lugar donde sucede la infección? La respuesta es sí. Los datos indicaron variación de recurrencias según el país y la región.
- 4. ¿La frecuencia de recurrencias depende del tiempo de seguimiento (meses) post tratamiento? La respuesta no es uniforme para todos los lugares. En Tailandia y en India, con 210-14 y 0 mg de PQ, respectivamente, las recurrencias aumentan con el tiempo de seguimiento, pero en India, con 75-5, parecen reducirse.

Discusión

La pregunta sobre si, según los estudios descriptivos, la PQ es eficaz para prevenir las recurrencias del paludismo vivax, pudo responderse afirmativamente. Se demostró que la PQ en DTE-210-14 o en DT-75-5 redujo las recurrencias, sin relación dosis-respuesta.

La pregunta sobre si tienen la misma eficacia dosis diarias (mg/kg) iguales pero dosis totales (DT) diferentes (DT de 75, 105 y 210 mg) también se respondió afirmativamente. Contra lo esperado⁴, DT-75-5 en la India protegió de recurrencias tanto como DT-210-14 en otros lugares. Las recurrencias con DT-75-5 únicamente pudieron evaluarse en India. Urge evaluar esquemas de PQ que suministren 210 mg en 7 días, pues los trabajos son pocos (Brasil^{25,57-59}, un estudio en Perú⁵⁴ y otro en Colombia¹⁹).

La pregunta sobre si la eficacia de la PQ para prevenir las recurrencias del paludismo vivax depende del lugar donde sucede la

infección también tuvo respuesta afirmativa. En efecto, este análisis demostró que el lugar o geografía de la malaria vivax influye poderosamente en la respuesta a la PQ. Hay que recordar que existen diferencias regionales importantes en la eficacia anti-recurrencias de la PQ. En Tailandia, el riesgo de recurrencias fue dos veces mayor que en Brasil y 10 veces mayor que en India⁶⁰. Esto puede explicar el hecho de que en India 75-5 sea eficaz para prevenir las recurrencias en 80-90% de los pacientes⁶¹, lo cual reitera que *P. vivax* en India es particularmente susceptible a PQ.

La probabilidad de recurrencias sin tratamiento con PQ varía según la región geográfica⁹: en regiones templadas las recaídas suceden a intervalos prolongados, alrededor de 16 meses⁶², mientras que en zonas tropicales la infección está asociada con mayor probabilidad de recaídas, que suceden más rápidamente y son múltiples⁹.

Hay variación geográfica de la susceptibilidad de *P. vivax* a cloroquina y PQ, como lo demostró una revisión de 2007⁶⁰, al comparar los riesgos en Tailandia, Brasil e India. Comparado con 0 mg de PQ, el riesgo se redujo 80% para 210-14 y más de 95% para 315-14 y 420-14. En la presente revisión, también resultó muy notoria la influencia del lugar en la proporción de recurrencias con un mismo tratamiento con PQ. Conviene insistir un poco más en la variación geográfica de las recurrencias post tratamiento con PQ. El inmenso subcontinente de India, con sus 22 estados, es el séptimo país más extenso del mundo y tiene ahora más de 1,2 millones de habitantes. El clima varía desde tropical y monzónico en el sur del país a templado en el norte. Toda India es endémica de malaria, con excepción de las áreas con 2.000 y más metros de altura sobre el nivel del mar. La malaria es estable en el noreste e inestable en el resto de la península. La frecuencia de *P. vivax* varía entre 55 y 100% según el estado⁶³. Las recurrencias no son uniformes sino que varían de 9% a 40% sin PQ, de 6,5% a 30% con PQ 75-5, y de 0 a 6% con PQ 210-14, es decir que 210-14 es francamente superior a 75-5

para evitar las recurrencias. La frecuencia de recurrencias en algunos estados, luego del tratamiento con cloroquina y sin PQ y cloroquina con PQ es así: Delhi (al norte) 35% sin PQ y 27% con PQ; Gujarat (oeste): 28% y 6%, en ese orden; Madhya Pradesh (centro): 9% y 10%, en igual orden; Orissa (este): 9% y 7%; Mumbai (oeste): 11% 3% (adaptado de ⁶³).

La pregunta sobre si la frecuencia de recurrencias depende del tiempo de seguimiento (número de meses) post tratamiento tuvo respuesta negativa en el total de estudios, pero afirmativa según la región, como en Tailandia e India, análisis que no fue posible para otros países por el reducido número de estudios. En resumen, el tiempo de seguimiento también influye en la proporción de recurrencias, al menos en los estudios sin PQ o con 210 mg de DT.

Un problema adicional, no analizado en este trabajo, se refiere a la subdosificación de PQ por la costumbre de no dar más de 210 mg de PQ; es posible que ello contribuya a fallas terapéuticas de la PQ. En Brasil, la DT de PQ inferior a lo requerido por el peso corporal está entre “factores de riesgo” asociados a recurrencias ^{12,64} y ha sido reiterado ⁶⁴. No hay análisis de fondo, en diversos lugares, sobre la repercusión real de esta subdosificación.

En esta revisión no se tuvo en cuenta la clase de esquizonticida usado para tratar el ataque primario de paludismo vivax. Los esquizonticidas pueden interactuar con la PQ y aumentar o reducir la acción de ella ⁶⁵⁻⁶⁶. Lo fundamental para destacar aquí es que los pacientes incluidos siempre se curaron del ataque agudo, cualquiera haya sido el esquizonticida. Después de 24-25 días de curación, se pusieron en seguimiento para estudiar la recurrencia.

Se ha anotado que existe tolerancia de *P. vivax* a PQ (sureste de Asia y Oceanía) ^{9,16} que la resistencia a PQ por estadios sanguíneos de *P. vivax* existe ¹⁷, pero carece de importancia clínica. Las formas que importan para las recaídas son los estadios tisulares hepáticos o hipnozoítos, que no causan síntomas-signos mientras están como tales, como

hipnozoítos. Dicen Joshi y colaboradores que la resistencia a la PQ ocurre en varios lugares de India y remite a los datos antes citados de esos autores ⁶³, pero hay que recordar, como insisten Baird y Hoffman, que “las recurrencias después del tratamiento no supervisado no comprueban resistencia”, autores estos que afirman que la PQ no permanece universalmente efectiva, aunque no hay evidencia inequívoca ⁹.

En esta revisión tampoco se tuvo en cuenta si el tratamiento antimalárico esquizonticida y anti-recurrencias (PQ) fue o no fue supervisado. Se usaron varios esquizonticidas (cloroquina, amodiaquina, artesunato, otros) y todos tuvieron eficacia para curar el ataque agudo, como se exigió para incluir el estudio, pero los estudios no siempre informaron sobre la supervisión a la PQ; esta variable no se tuvo en cuenta para incluir el estudio. La incidencia de recurrencias para los esquemas 210-14 y 210-7 fue 8,16% y 25,10%; el riesgo relativo RR fue 0,32512. La dosis total fue igual y varió el tiempo de administración (7 y 14 días), pero el mayor tiempo no afectó negativamente la menor incidencia con 210-14. Esto sugiere que en estos estudios la supervisión del tratamiento no parece haber influido, al menos en ese análisis indirecto.

Tampoco se consideró en esta revisión el problema asociado con la calidad de los medicamentos, es decir su origen (fabricante, proveedor final), condiciones de almacenamiento, capacidad antimalárica en el momento de uso, etc. La mala calidad de las drogas antimaláricas existe ⁶⁷ y es peor ahora, con la llegada de medicamentos nuevos y más costosos como las artemisininas ⁶⁸⁻⁶⁹.

En Colombia se reconoce su existencia: “Las estadísticas del Instituto Nacional para la Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (Invima) revelan que 4 de cada 10 medicamentos que se ofrecen en el mercado negro son falsificados” ⁷⁰.

No fue objetivo de la revisión medir la frecuencia de eventos adversos a cada esquema de tratamiento con PQ, sino exclusivamente su eficacia anti-recurrencias. Se acepta que muchos de esos eventos son

dependientes de la dosis y la intensidad de la deficiencia de G6PD; por esto, la PQ debe usarse en sujetos normales según la G6PD, sin embarazo y tomada con algún alimento^{4,17,65-66,71}. Una revisión de literatura sobre relaciones entre medicamentos y deficiencia de G6PD acaba de indicar nuevamente que la PQ está entre los “medicamentos que deben evitarse en personas con deficiencia de G6PD”⁷². Por otra parte, los pacientes sin esta deficiencia tienen excelente tolerancia a altas dosis de PQ y un aspecto adicional para resaltar es la escasa toxicidad imputable a la PQ. La droga al parecer no altera clínicamente las funciones hepática, renal, hematológica ni inmunitaria, pero sí causa metahemoglobinemia, inclusive con la dosis usual, que es muy intensa si existe deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6FD) ligada al cromosoma X^{9,65-66,73}.

Conviene recordar, además, que la PQ es útil en malaria para quimioprofilaxis primaria y secundaria y como esquizotónica, aunque por esta última acción poco se emplea^{9,65-66}. La PQ tiene actividad in vivo o in vitro contra el hongo *Pneumocystis jiroveci*,

contra varias especies de *Leishmania*, contra *Trypanosoma cruzi*, contra virus como Newcastle, contra varias coccidias^{5,74-75}. La PQ tiene un rango de aplicaciones potenciales que va de las capacidades anti-recurrencia (*P. vivax*, *P. ovale*) y gametocitocida (*P. falciparum*) hasta el uso en quimioprofilaxis primaria y como esquizotónica, aunque este último es débil⁶⁵⁻⁶⁶.

Tres derivados de la PQ tienen buenas perspectivas como antiparasitarios: la bulaquina o elubaquina y la tafenoquina, como antimaláricos, y la sitamaquina como leishmanicida y agente contra *Pneumocystis*^{5,74-75}. La tafenoquina también tiene actividad contra *Leishmania*⁷⁶. Esta droga, cuando se da por vía oral, se absorbe y se metaboliza lentamente, a diferencia de la PQ, por lo que tiene una vida media de 14 días⁵. Pero la tafenoquina no tiene licencia comercial para uso generalizado, también causa hemólisis en sujetos con deficiencia de G6PD⁷⁷, tampoco puede usarse en gestantes⁷⁵, requiere dosis de carga para ser usada en quimioprofilaxis primaria o causal, del orden de 200 mg/día por 3 días⁷⁸, lo cual es una clara y poderosa desventaja frente a PQ^{5,65-66}.

Referencias

1. WHO. *World Malaria Report 2008*. Geneva: WHO; 2008.
2. Baird J, Leksana B, Masbar S, Fryauff D, Sutanihardja M, Suradi L et al. Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 621-6.
3. Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantra A, Clemens R, White N. Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. *Infect Dis* 1994-a; 169: 932-5.
4. WHO World Health Organization. *Guidelines for the treatment of malaria*. Documento WHO/HTM/MAL/2006.1108. Geneva: WHO; 2006.
5. Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur J Med Chem* 2009; 44: 937-53.
6. Edgcomb J, Arnold J, Yount EJ, Alving A, Eichelberger L, Jeffery G et al. Primaquine, SN 13272, a new curative agent in vivax malaria: a preliminary report. *J Natl Malar Soc* 1950; 9: 285-92.
7. Hill D, Baird J, Parise M, Lewis L, Ryan E, Magill A. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 402-15.
8. Alving A, Arnold J, Hockwald R, Clayman C, Dern R, Beutler E et al. Potentiation of the curative action of primaquine in vivax malaria by quinine and chloroquine. *J Lab Clin Med* 1955; 46: 301-6.
9. Baird J, Hoffman S. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1336-45.
10. Baird J, Rieckmann K. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? *Trends Parasitol* 2003; 19: 115-20.
11. Klein T, Tada M, Lima J, Tang A. Infection of *Anopheles darlingi* fed on patients infected with *Plasmodium vivax* before and during treatment with chloroquine plus primaquine in Costa Marques, Rondonia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87: 191-5.
12. Duarte E, Pang L, Ribeiro L, Fontes C. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 471-6.

13. Alving A, Johnson C, Tarlov A, Brewer G, Kellermeyer R, Carson P. Mitigation of the haemolytic effect of primaquine and enhancement of its action against exoerythrocytic forms of the Chesson strain of *Plasmodium vivax* by intermittent regimens of drug administration. *Bull WHO* 1960; 22: 621-31.
14. Clyde D, McCarthy V. Radical cure of chesson strain vivax malaria in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 562-3.
15. Schmidt L, Fradkin R, Vaughan D, Rasco J. Radical cure of infections with *Plasmodium cynomolgi*: a function of total 8-aminoquinoline dose. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26(6 pt 1): 1116-28.
16. Baird J. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 508-34. Review.
17. Arnold J, Alving A, Clayman C, Hochwald R. Induced primaquine resistance in vivax malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1961; 55: 345-50.
18. Galappaththy G, Omari A, Tharyan P. Review: Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2009; Issue 4.
19. Carmona-Fonseca J. Malaria vivax en niños: recurrencias con dosis total estándar de primaquina dada en 3 vs. 7 días. *Iatreia* 2009-b; 22: 10-20.
20. Primo J. Calculadora para metaanálisis [sitio de internet]. Versión actualizada en 10/7/2009; 1008,00 KB. CASP España. Unidad de Digestivo, Hospital de Sagunto. Disponible en <http://www.redcaspe.org/herramientas> [Consulta en 1 de julio de 2009]
21. Borenstein M, Rothstein H. *Comprehensive Meta-Analysis 1.0.25. A computer program for research synthesis*. Englewood (NJ, USA): Biostat, 1999.
22. Molinero L. Meta-análisis [sitio de internet]. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión; Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. Disponible en <http://www.seh-lelha.org/metaanalisis.htm#TOP> [Consulta en 5 de marzo de 2005]
23. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Hearst N, Newman T. *Designing Clinical Research*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 143-74.
24. Lozano J, Dennis R. El experimento clínico. In: Ruiz A ML (ed). *Epidemiología clínica Investigación clínica aplicada*. Bogotá: Editorial Panamericana; 2004. p. 233-64.
25. Abdon N, Pinto A, da-Silva RS, de-Souza J. Assessment of the response to reduced treatment schemes for vivax malaria. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34: 343-8.
26. Adak T, Sharma V, Orlov V. Studies on the *Plasmodium vivax* relapse pattern in Delhi, India. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 175-9.
27. Alving A, Hankey D, Coatney G, Jones RJ, Coker W, Garrison P et al. Korean vivax malaria. II. Curative treatment with pamaquine and primaquine. *Am J Trop Med Hyg* 1953; 6: 970-6.
28. Coatney G, Alving A, Jones RJ, Hankey D, Robinson D, PL. G. et al. Korean vivax malaria. V. Cure of the infection by primaquine administered during long-term latency. *Am J Trop Med Hyg* 1953; 2: 985-8.
29. Hankey D, Jones JR, Coatney G, Alving A, Coker W, Garrison P et al. Korean vivax malaria. I. Natural history and response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg* 1953; 2: 958-69.
30. Awab G, Pukrittayakamee S, Imwong M, Dondorp A, Woodrow C, Lee S et al. Dihydroartemisinin-piperazine versus chloroquine to treat vivax malaria in Afghanistan: an open randomized, non-inferiority, trial. *Malar J* 2010; 9: 105.
31. Boulos M, Amato-Neto V, Dutra A, Di Santi S, Shiroma M. [Frequency of malaria relapse due to *P. vivax* in a non-endemic region (São Paulo, Brazil)] [Portuguese]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33: 143-6.
32. Carmona-Fonseca J, Maestre A. Prevention of *Plasmodium vivax* malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days. *Acta Tropica* 2009-a; 112: 188-92.
33. Dua V, Sharma V. *Plasmodium vivax* relapses after 5 days of primaquine treatment, in some industrial complexes of India. *Ann Trop Med Parasitol* 2001; 95: 655-9.
34. Fairley N. Chemotherapeutic suppression and prophylaxis in malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1945; 38: 311-57.
35. Fernandopulle B, Weeraratne C, Weerasuriya K, Karunaweera N. Efficacy of a five-day course of primaquine in preventing relapses in *Plasmodium vivax* malaria - a pilot study. *Ceylon Med J* 2003; 48: 32.
36. Fryauff D, Baird J, Purnomo Awalludin M, Jones T, Subianto B, Richie T, et al. Malaria in a nonimmune population after extended chloroquine or primaquine prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 137-40.
37. Gogtay N, Garg M, Kadam V, Kamtekar K, Kshirsagar N. A 5 days primaquine regimen as anti-relapse therapy for *Plasmodium vivax*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 341. Comment in: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 1992(1996): 1687.
38. Gogtay N, Desai S, Kadam V, Kamtekar K, Dalvi S, Kshirsagar N. Relapse pattern of *Plasmodium vivax* in Mumbai: a study of 283 cases of vivax malaria. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 1085-6. Comment in: *J Assoc Physicians India* 2002; 1050:1458-99.
39. Hanf M, Stéphanie A, Basurko C, Nacher M, Carme B. Determination of the *Plasmodium vivax* relapse pattern in Camopi, French Guiana. *Malar J* 2009; 8: 278.

40. Jelinek T, Nothdurft H, Von Sonnenburg F, Loscher T. Long-term efficacy of primaquine in the treatment of vivax malaria in nonimmune travelers. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 322-4.
41. Leslie T, Rab M, Ahmadzai H, Durrani N, Fayaz M, Kolaczinski J, *et al.* Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of vivax malaria: a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with supervised treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 168-73.
42. Luxemburger C, van Vugt M, Jonathan S, McGready R, Looareesuwan S, White N, *et al.* Treatment of vivax malaria on the western border of Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 433-8.
43. Maneeboonyang W, Lawpoolsri S, Puangsa-Art S, Yimsamran S, Thanyavanich N, Wuthisen P *et al.* Directly observed therapy with primaquine to reduce the recurrence rate of plasmodium vivax infection along the Thai-Myanmar border. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011; 42: 9-18.
44. Moon K, Kim Y, Ko D, Park I, Shin D, Kim C. Recurrence rate of vivax malaria in the Republic of Korea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 1245-9.
45. Orjuela-Sánchez P, de Santana Filho F, Machado-Lima A, Chehuan Y, Costa M, Alecrim M, *et al.* Analysis of single-nucleotide polymorphisms in the crt-o and mdr1 genes of Plasmodium vivax among chloroquine-resistant isolates from the Brazilian Amazon region. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3561-4.
46. Rowland M, Durrani N. Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 641-3.
47. Schwartz E, Sidi Y. New aspects of malaria imported from Ethiopia. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1089-91.
48. Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D. Short report: a consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of Plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 393-395.
49. Sharma R, Gautam A, Orlov V, Sharma V. Relapse pattern of Plasmodium vivax in Kheda district, Gujarat. *Indian J Malariol* 1990; 27: 95-9.
50. Singh N, Mishra A, Sharma V. Radical treatment of vivax malaria in Madhya Pradesh, India. *Indian J Malariol* 1990; 27: 55-6.
51. Sinha S, Dua V, Sharma V. Efficacy of 5 day radical treatment of primaquine in Plasmodium vivax cases at the BHEL industrial complex, Hardwar (U.P.). *Indian J Malariol* 1989; 26: 83-6.
52. Sinha S, Dua V, Sharma V. Malaria relapses and chloroquine resistance at the BHEL industrial complex, Hardwar, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 606.
53. Smoak B, DeFraités R, Magill A, Kain K, Wellde B. Plasmodium vivax infections in U.S. Army troops: failure of primaquine to prevent relapse in studies from Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 231-4.
54. Solari-Soto L, Soto-Tarazona A, D. M-R, Llanos-Cuentas A. Ensayo clínico del tratamiento de la malaria vivax con esquema acortado de primaquina comparado con el esquema tradicional. *Rev Soc Peru Med Interna* 2002; 15: 196-9.
55. Srivastava H, Sharma S, Bhatt R, Sharma V. Studies on Plasmodium vivax relapse pattern in Kheda district, Gujarat. *Indian J Malariol* 1996; 33: 173-9.
56. Takeuchi R, Lawpoolsri S, Imwong M, Kobayashi J, Kaewkungwal J, Pukrittayakamee S, *et al.* Directly-observed therapy (DOT) for the radical 14-day primaquine treatment of Plasmodium vivax malaria on the Thai-Myanmar border. *Malar J* 2010; 9: 308.
57. Villalobos-Salcedo J, Tada M, Kimura E, Menezes M, Pereira da Silva L. In-vivo sensitivity of Plasmodium vivax isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; 94: 749-58.
58. da Silva R, Pinto A, Calvosa V, de Souza J. Esquemas terapêuticos encurtados para o tratamento de malária por Plasmodium vivax. Short course schemes for vivax malaria treatment. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 235-9.
59. Pinto A, Ventura A, Calvosa V, Silva-Filho M, Santos M, Silva R, *et al.* Eficácia de quatro esquemas terapêuticos para malaria vivax em crianças. *J Pediatr* 1998; 74: 222-7.
60. Goller J, Jolley D, Ringwald P, Biggs B. Regional differences in the response of plasmodium vivax malaria to primaquine as anti-relapse therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 203-7.
61. Kshirsagar N. Malaria: anti malarial resistance and policy ramifications and challenges. *J Postgrad Med* 2006; 52: 291-3.
62. Garnham P. Hypnozoites and "relapses" in Plasmodium vivax and in vivax-like malaria. *Trop Geogr Med* 1988; 40: 187-95.
63. Joshi H, Prajapati S, Verma A, Kang'a S, Carlton J. Plasmodium vivax in India. *Trends Parasitol* 2008; 24: 228-35.
64. Santos J, Luz F, Deckers F, Tauil P. Subdoses of primaquine in overweight patients and malaria vivax relapses: report of two cases in the Federal District, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43: 749-50.
65. Carmona-Fonseca J. Profilaxis primaria con primaria para el paludismo. Revisión. *Anuario de Enfermedades Infecciosas (Medellín)* 2005; 2: 51-84.
66. Carmona-Fonseca J. La primaquina tiene alta eficacia en la quimioprofilaxis primaria simple antipalúdica. Metanálisis. *Iatreia* 2006; 19: 244-60.

67. Nogueira F, Moreira-Campos L, Santos R, Pianetti G. Quality of essential drugs in tropical countries: evaluation of antimalarial drugs in the Brazilian Health System. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44: 582-6.
68. Newton P, Fernandez F, Plancon A, Mildenhall D, Green M, et al. A collaborative epidemiological investigation into the criminal fake artesunate trade in South East Asia. *PLoS Med* 2008; 5(2): e32.
69. Bate R, Coticelli P, Tren R, Attaran A. Antimalarial drug quality in the most severely malarious parts of Africa – A six country study. *PLoS ONE* 2008; 3(5):e2132.
70. Arias E. Convenio con Invima contra el tráfico de medicamentos en Colombia. *El Colombiano* (periódico) Medellín, Colombia, 9 de noviembre de 2004.
71. Ferreira M, Gomes MdS, Vieira J. [Methemoglobinemia in patients with Plasmodium vivax receiving oral therapy with primaquine] [en Portugués]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44: 113-5.
72. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010; 33: 713-26.
73. Carmona-Fonseca J, Alvarez G, Maestre A. Methemoglobinemia and adverse events in Plasmodium vivax malaria patients associated with high doses of primaquine treatment. *Am J Trop Med Hyg* 2009-c; 80: 188-93.
74. Tekwani B, Walker L. 8-Aminoquinolines: future role as antiprotozoal drugs. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 623-31.
75. Crockett M, Kain K. Crockett M, Kain KC. Tafenoquine: a promising new antimalarial agent. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16(5):705-15. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 705-15.
76. Manzano J, Carvalho L, García-Hernández R, Poveda J, Ferragut J, Castanys S, et al. Uptake of the antileishmania drug tafenoquine follows a sterol-dependent diffusion process in Leishmania. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2562-5.
77. Shiraki H, Kozar M, Melendez V, Hudson T, Ohrt C, Magill A, et al. Antimalarial activity of novel 5-aryl-8-aminoquinoline derivatives. *J Med Chem* 2011; 54: 131-42.
78. Charles B, Miller A, Nasveld P, Reid M, Harris I, Edstein M. Population pharmacokinetics of tafenoquine during malaria prophylaxis in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2709-15.

Recebido em: 09/06/11

Versão final apresentada em: 23/01/12

Aprovado em: 10/02/12