

Primaquina y recurrencias de malaria por *Plasmodium vivax*. Metanálisis de estudios clínicos controlados

Primaquine and relapses of Plasmodium vivax. Meta-analysis of controlled clinical trials

Jaime Carmona-Fonseca¹

RESUMEN: *Antecedentes:* La primaquina (PQ) se usa contra recurrencias del paludismo vivax (RPV), pero se desconocen varios aspectos posológicos, como la dosis total (DT) eficaz en determinado número de días. *Objetivo:* Comparar regímenes de PQ contra RPV en estudios clínicos controlados (ECC) aleatorios o no aleatorios. *Metodología:* Metanálisis. Se buscó información hasta el 31 de diciembre de 2012 en Lilacs, SciELO, PubMed (Medline), *Cochrane Library*, *Cochrane Infectious Diseases Group*, *Embase*. Se usaron estudios experimentales o ECC, siempre con grupo control concurrente. Se incluyeron estudios con o sin asignación aleatoria, “close label” o “open label”, con tratamiento supervisado o no supervisado. No se exigió que el estudio estableciera diferencia entre recaída y reinfección mediante pruebas moleculares. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión a los artículos y satisfacer los de inclusión constituyó calidad adecuada para dejarlos en el metanálisis. *Resultados:* Se completaron 23 ECC, que reunieron los criterios de selección. Evaluamos 4 esquemas de dosis total (DT) dada en determinados días (DT mg-número de días): 210-14 = 210 mg en 14 días; 210-7 = 210 mg en 7 días; 45 a 150 mg en 3 a 10 días; 0 (no PQ). La ausencia de PQ llevó a la recurrencia de 34,48% frente a 19,66% con PQ 210-14 (diferencia significativa); 210-14 mostró eficacia igual a la de 210-7. Cada esquema 210-7 y 210-14 es mejor estadísticamente que 45 a 150. *Conclusiones:* El uso de PQ es necesario para reducir las recurrencias y la DT 210 mg dada en 7 ó en 14 días es la que mejor eficacia tiene pero se requieren más estudios con el esquema 210-7.

Palabras clave: Primaquina. Malaria. *Plasmodium vivax*. Recurrencia. Eficacia. Metanálisis.

¹Grupo Salud y Comunidad-César Uribe Piedrahita, Universidad de Antioquia – Medellín (Antioquia), Colombia.

Autor correspondiente: Jaime Carmona-Fonseca. Salud y Comunidad-César Uribe Piedrahita, Universidad de Antioquia, Carrera 51D, 62-29, piso 3, Medellín, Antioquia, Colombia. E-mail: jaimecarmonaf@hotmail.com

Conflicto de intereses: nada que declarar – **Financiación:** Colciencias (1115 5693 3361, Contrato n° 444-2013), Codi – Estrategia de Sostenibilidad 2013-2014 – Universidad de Antioquia.

ABSTRACT: Background: Primaquine (PQ) is used against relapses of vivax malaria (RVM) but several aspects about dosage are unknown, as the total effective dose (TD) in a number of days. **Objective:** To compare PQ regimens against RVM in randomized or non-randomized controlled clinical trials (CCTs). **Methodology:** Meta-analysis. Information was sought until 31 December, 2012 in Lilacs, SciELO, PubMed (Medline), Cochrane Library, Cochrane Infectious Diseases Group, Embase. Experimental studies or CCT were used, always with concurrent control group. No matter whether or not the design was randomized, close label, supervised. It is not required that the study established difference between relapse and reinfection by molecular evidence. Inclusion and exclusion criteria for articles were applied and meet the inclusion criteria constituted adequate quality to be left in the meta-analysis. **Results:** 23 ECC with or without random allocation of treatment met the selection criteria. Include four schemes of TD (TD mg-number of days): 210-14 = 210 mg in 14 days; 210-7 = 210 mg in 7 days, 45 to 150 mg in 3 to 10 days, 0 (not PQ). If PQ is absent, recurrences occur 34.48% versus 19.66% with PQ 210-14 (significant difference), 210-14 showed effectiveness equal to that of 210-7. Treatments 210-7 and 210-14 were statistically better than 45 to 150 effectiveness. **Conclusions:** The use of PQ is necessary to reduce recurrences and TD 210 mg given at 7 or 14 days is which is more effective but more studies are required to treatment 210-7.

Keywords: Primaquine. Malaria. *Plasmodium vivax*. Recurrence. Effectiveness. Meta-Analysis.

INTRODUCCIÓN

Un rasgo exclusivo del paludismo por *Plasmodium vivax* y por *Plasmodium ovale* es la reaparición o recurrencia de la parasitemia, con o sin síntomas asociados, semanas después de haber tenido una curación de la enfermedad con eliminación total de los parásitos sanguíneos y de los síntomas.

En la malaria por *P. vivax*, la recurrencia palúdica engloba la recrudescencia y la recaída y ambas son producto de la infección plasmodial actual y deben distinguirse de la reinfección (producida por una nueva infección). La recaída es una recurrencia de parasitemia asexual derivada de hipnozoítos hepáticos de *P. vivax* y que ocurre después de 4 a 5 semanas (usualmente se fijan 4 semanas o 28 días como límite) del inicio del tratamiento. La reinfección es una infección por otro clon parasitario que sucede en cualquier momento a partir del inicio del tratamiento para el ataque primario y sólo puede comprobarse mediante análisis genético de los parásitos, que no está disponible aún para la rutina¹.

La primaquina (PQ) es el único antimalárico rutinariamente disponible para administrar a quienes sufren malaria *vivax* u *ovale* con el fin de evitar las recurrencias¹. Pertenece al grupo de las 8-aminoquinolinas (8-AQ). Hay muchos derivados 8-AQ con grupo metoxi en la posición seis y sustituciones en la cadena lateral (radical) de la posición ocho; la estructura básica es la misma y cambia el radical. Es la única 8-AQ en uso cotidiano que destruye las formas asexuales hepáticas latentes (hipnozoítos) de *P. vivax*, contra las cuales tiene la

máxima actividad (+++). Tiene leve efecto (+) contra las formas asexuales hepáticas activas (trofozoítos, esquizontes, merozoítos) de *P. vivax* y de *P. falciparum*. Elimina gametocitos y esporozoítos de *P. vivax* y *P. falciparum*, con potencia máxima (+++). Tiene muy leve acción sobre formas asexuales eritrocíticas de *P. vivax* (+,-) y nulo (0) efecto sobre las de *P. falciparum*. La acción curativa (eliminación de formas asexuales hepáticas latentes FAHL: hipnozoítos) depende de:

- grupo amino en posición ocho del núcleo quinolínico;
- grupo metoxilo en posición seis.

La alquilación del grupo amino en posición ocho con cadena lateral de cinco carbonos y amina terminal le confiere gran potencia¹⁻⁶.

La PQ parece ser más eficaz cuando se da simultáneamente con esquizonticidas sanguíneos², y de todos los antimaláricos, es el que posee el espectro de actividad más amplio³. La PQ tiene demostrada alta utilidad para quimiprofilaxis primaria simple⁴ y para secundaria o contra recurrencias⁵⁻⁸.

La dosis total (DT) de 210 mg dada en 14 días (210-14), para un adulto de 60 kg (0,25 mg/kg/día por 14 días), es recomendada por la OMS como el estándar para evitar las recurrencias⁷. El bloqueo de la transmisión de *P. vivax* mediante medicamentos se consigue con la dosis usual de PQ, que en 4 a 20 horas produce completa pérdida de la transmisión a los anofelinos⁸.

La curación radical clínica y parasitaria, que incluye evitar recurrencias de la infección con *P. cynomolgi* y con *P. vivax* es función de la DT de las 8-AQ^{9,10}.

Hay varias revisiones recientes sobre el uso de PQ para evitar las recurrencias^{3,11,12}, así como metanálisis sobre el tema^{5,6,13-15}. Los dos metanálisis Cochrane^{6,13} evaluaron estudios clínicos controlados (ECC) aleatorios y semialeatorios en humanos que compararon tratamientos con cloroquina sola contra cloroquina más PQ, dada como 210-14, y otros esquemas de PQ. El metanálisis de John et al.¹⁵ incluyó 87 estudios publicados desde 1950 sobre regímenes de PQ antirrecurrencias y se basó en lo hallado en Medline y *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. El metanálisis de Carmona-Fonseca⁵ se basó exclusivamente en estudios descriptivos. ¿Entonces para qué hacer el presente estudio? Porque, respecto a la revisión Cochrane, hallamos 23 estudios en vez de 9; analizamos 5 esquemas de tratamiento en vez de 3 (0: cero mg de PQ; 75-5: 75 mg de PQ repartidos en 5 días; 210-14: 210 mg de PQ repartidos en 14 días); se trabaja con 6.350 pacientes en vez de 3.423. Con relación al metanálisis de John et al.¹⁵, este incluyó seguimientos < 30 días (que miden la respuesta del ataque agudo); incluyó 7 estudios sin esquizonticida; las categorías de DT que usó incluyen una que contiene a la DT estándar dada en la forma estándar (14 días) o en 7 días, junto con DT mayores como 315-14 (315 mg de PQ repartidos en 14 días), 420-14 (420 mg de PQ repartidos en 14 días), etc, y no discrimina los resultados entre estos valores; porque incluye estudios Prospectivos y Retrospectivos; porque incluye muchos estudios sin grupo control, es decir estudios Descriptivos y no solo ECC, sin diferenciar las recurrencias en función del tipo de estudio.

El objetivo de esta revisión fue comparar la eficacia de la PQ para evitar las recurrencias de la malaria *vivax*, según se administre con diferentes esquemas de dosificación (mg/kg; días de uso) y según lo que demuestren ECC, aleatorios o no aleatorios.

MATERIALES Y MÉTODOS

CLASE DE ESTUDIO Y PREGUNTAS ESPECÍFICAS PARA RESOLVER CON EL METANÁLISIS

Se aplicó metodología para metanálisis¹⁶. Las preguntas para resolver fueron:

- ¿La PQ es eficaz para prevenir las recurrencias del paludismo *vivax*?
- ¿La eficacia de la PQ para prevenir las recurrencias del paludismo *vivax* depende de la DT aplicada cuando se da en cierto tiempo fijo?
- ¿La eficacia de la PQ para prevenir las recurrencias del paludismo *vivax* depende del tiempo (número de días) en que se aplica una determinada DT eficaz?
- ¿La eficacia de la PQ para prevenir las recurrencias del paludismo *vivax* depende del lugar donde sucede la infección?

FUENTES DE INFORMACIÓN, PALABRAS CLAVES, FECHAS, IDIOMAS, PACIENTES

Se buscó información en Lilacs, SciELO, PubMed (Medline), *Cochrane Library*, *Cochrane Infectious Diseases Group*, Embase. Se buscó información hasta el 31 diciembre 2012, en todo idioma. La bibliografía de todo escrito se usó para buscar artículos.

Para la búsqueda en *PubMed* se usaron estos términos restringidos a tópico mayor (Restrict to MeSH Major Topic): “primaquine” y “malaria, *vivax*”; se aplicó el filtro “*clinical trial*”; los artículos hallados se revisaron y se descartaron los que no eran ECC que compararan esquemas distintos de PQ en enfermos. También se buscaron en *PubMed*:

- artículos de revisión (*review*) con “primaquine, malaria *vivax*, recurrences, human”;
- metanálisis (primaquine, malaria *vivax*, recurrences, human).

Para la búsqueda en Embase se usaron las palabras primaquine, malaria y *vivax*. En SciELO, *SciELO Public Health* y SciELO Brasil, Perú, Venezuela y Colombia se buscó en “primaquina”. En Lilacs se buscó con “primaquina”, “*vivax*” y “recurrencia”. En *Cochrane Library* y en *Cochrane Infectious Diseases Group* se buscó con “primaquina”.

Se buscó en Google Académico (primaquina, recurrencia, *vivax*).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS; EVALUACIÓN DE LOS INFORMES

El diseño debió ser experimental o ECC, siempre con grupo control. No importó que el diseño fuese con asignación aleatoria, cerrado/enmascarado, supervisado. Cada artículo debió informar con claridad y precisión estos datos para considerar adecuada su calidad:

- cantidad de pacientes incluidos, sin exigir un tamaño muestral mínimo;
- cuáles grupos de tratamiento usó;
- tamaño de cada grupo;

- dosis de PQ suministrada y en cuántos días se repartió, debiendo usar como mínimo dos esquemas o dosificaciones diferentes;
- el tiempo mínimo de seguimiento, a partir del día 1 de tratamiento del episodio agudo malárico, fue de 60 días;
- número, proporción o tasa de recurrencias en cada grupo;
- informar si los sujetos estuvieron en área de transmisión malárica luego de recibir el tratamiento;
- establecer el diagnóstico de malaria con gota gruesa (microscopía), con reacción en cadena de la polimerasa o cualquier prueba diagnóstica de laboratorio e informar que la especie fue únicamente *P. vivax*, sin importar la parasitemia hallada;
- recibir cualquier esquizotónica (generalmente cloroquina) además de la PQ;
- no se exigió que el estudio hiciese diferencia entre recaída y reinfección mediante pruebas moleculares.

La extracción de los datos de cada artículo fue ejecutada por el autor y para ello usó un formato en Excel con los diez datos antes enunciados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La incidencia de recurrencias se calculó según el análisis por protocolo¹⁷. La comparación de proporciones se analizó con la prueba χ^2 de Mantel-Hanszel (χ^2 M-H) del módulo Eitable del programa EpiInfo 6.0. El programa SPSS 10.0 se usó para comparar medidas de tendencia central entre grupos, mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (K-W) para grupos independientes.

El metanálisis se hizo con el programa de Joaquín Primo¹⁶, con el modelo de efectos aleatorios.

Se consideró estadísticamente significativa una probabilidad $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación no requirió aval ético.

RESULTADOS

En PubMed se captaron 33 escritos (“Primaquine”[Majr] AND “Malaria, Vivax”[Majr] y “clinical trial” como filtro) pero sólo 14 eran efectivamente ECC sobre comparación de dosis de PQ en enfermos de malaria vivax tratados. En Embase, la búsqueda con las listas bibliográficas de otras publicaciones permitió encontrar otros 12 estudios, pero esos

escritos no se referían al tema, o no cumplían los criterios de inclusión o no eran nuevos respecto a *PubMed*. En *SciELO Public Health* (Materia: Ciencias de la salud (Lista de revistas por materia) se buscó en “Todos los índices” y “Toda la colección” se captaron cinco artículos pero ninguno fue ECC. En *SciELO Brasil* Perú, Venezuela y Colombia no se obtuvo ninguna referencia que fuese ECC de PQ. En *Lilacs* se hallaron cuatro referencias pero sólo una era ECC. En *Cochrane Library* se obtuvieron seis referencias y solo dos sobre recurrencias de malaria vivax^{6,13}. En *Cochrane Infectious Diseases Group* se obtuvo lo mismo de *Cochrane Library*. En *PubMed* se hallaron artículos de revisión (*review*) y artículos de metanálisis; en ambos casos se obtuvieron varias referencias^{5,6,13-15}. La búsqueda en Google Académico arrojó 94 resultados; se compararon los títulos de los escritos con los obtenidos en todas las otras fuentes pero no resultó ninguna referencia nueva que cumpliera los requisitos de inclusión.

En resumen, se completaron 23 ECC con o sin asignación aleatoria del tratamiento, que reunieron los criterios de selección¹⁸⁻⁴⁰: de *PubMed* se incluyeron 14 referencias, de *Lilacs*, 1 y con procedimientos no sistemáticos de búsqueda (pesquisa en archivos físicos de la Biblioteca Médica-Universidad de Antioquia, n = 4, artículos existentes en la biblioteca del autor y obtenidos antes con otros objetivos, n = 4) se obtuvieron 8. Los estudios fueron publicados en el lapso de 34 años entre 1978 y 2012: 23% entre 1978 y 1999; 58% entre 2000 y 2009; 19% entre 2010 y 2012. Los 23 estudios evaluaron en total 12 esquemas (DT-días en que se aplicaron) de PQ.

Los esquemas de PQ pueden analizarse bajo diferentes perspectivas:

- según la dosis diaria usada (mg/kg/día) durante cierta cantidad de días (1 a 14 días);
- según la DT dada en cierta cantidad de días, es decir la dosis diaria dada por “X” cantidad de días;
- cierta cantidad de mg/kg/día por 1 vez/semana por determinada cantidad de semanas.

Las relaciones entre dosis diaria (mg/kg/día) y DT en “X” días son:

- 0,25 mg/kg/día por 14 días: es el esquema estándar, aquí llamado 210-14, en alusión a que en un adulto de 60 kg de peso corresponde a 210 mg de DT dados en 14 días;
- 0,50 mg/kg/día por 7 días: es la DT estándar pero dada en 7 días; esquema 210-7;
- 1,17 mg/kg/día por 3 días: la DT estándar dada en 3 días; esquema 210-3;
- 0,25 mg/kg/día por 3, 5, 7, 9 ó 10 días: cada uno corresponde a la misma dosis diaria del esquema estándar pero con DT menor que la estándar, pues suministra entre 45 y 150 mg de DT en 3 a 10 días (se incluye aquí un estudio que dio 45 mg en dosis única (es decir, en 1 día); esquema 45 a 150 (dados en 3 a 10), anotando que aquí se incluye un estudio que dio 150 en 5 días, o sea 30 mg por día;
- 0,75 mg/kg/día por 1 día a la semana y por 8 semanas²⁶ (un informe): equivalente a 360 mg de DT, que es 71% mayor que la DT estándar (210 mg) pero con dosis diaria muy baja [6,4 mg/día en vez de 15 mg/día en un adulto de 60 kg]; se incluye en el grupo 210-14;

- 0,375 mg/kg/día por 14 días: $0,375 \text{ mg} \times 60 \text{ kg} \times 14 \text{ días} = 315 \text{ mg}$ de DT. Equivale a 1,5 veces (50% más) la DT estándar;
- 0,50 mg/kg/día por 14 días: $0,50 \text{ mg} \times 60 \text{ kg} \times 14 = 420 \text{ mg}$ de DT. Corresponde a 2 veces la DT estándar;
- 0,25 mg/kg/día por 3 a 10 días: $0,25 \text{ mg} \times 60 = 15 \text{ mg} \times 3 \text{ días} = 45 \text{ mg}$ de DT; si son 4, 5, etc. días, corresponde a 60, 75, etc. mg de DT. Aquí se incluye un estudio que suministró 150 mg de DT en 5 días, o sea 30 mg/día en vez del estándar de 15 mg/día. Todas son DT inferiores a la DT estándar. Las DT 150-10, 150-5, 135-9, 105-7, 75-5 y 45-3 se agrupan en una categoría llamada 45 a 150 en 3 a 10 días;
- no usó PQ: DT 0 mg.

Se procedió a agrupar los estudios según el objetivo de la investigación (comparar la eficacia anti-recurrencias de DTs de PQ dadas en cierto tiempo fijo). Resultaron estos 4 esquemas de tratamiento en función de DT de PQ y días en que se suministró esa DT: 210 mg en 14 días; 210 mg en 7 días; 45 a 150 mg en 3 a 10; y 0 mg (no usaron). Entre esos 4 esquemas se hacen 5 comparaciones:

- 210-14 *versus* 210-7;
- 210-14 *versus* 45 a 150-3 a 10;
- 210-14 *versus* 0;
- 210-7 *versus* 45 a 150-3 a 10; y
- 45 a 150-3 a 10 *versus* 0.

El esquema 210-3 se halló en 2 estudios²²⁻²³ y se incluye en los análisis generales pero no en el metanálisis porque cada uno de los dos estudios no tiene par para comparar. Los estudios con DT de 315 (1 estudio) y 420 (2 estudios) dada en 14 días se agrupan con los que dieron 210 en 14 días.

El número de pacientes por esquema de PQ fue así: con 210-14 fueron 1.587 pacientes; con 210-7 fueron 232; con 210-3 fueron 101; con 45 a 150 en 3 a 10 días fueron 2.380; con 0 (sin PQ) fueron 2.151 pacientes. En total, se evaluaron 6.451 pacientes.

Se evaluaron niños y adultos, dosificados en función del peso corporal. La dosificación estándar se refiere a 0,25 mg/día para un peso de 60 kg, que implican 15 mg/día. Cuando se trata de niños la cantidad es menor, pero en este escrito las mismas se asumen similares a la del adulto en cuanto suministran la misma DT esperada. Así, expresiones como 210x14 se refieren a estudios con niños o adultos que siempre dieron la DT estándar basada en 0,25 mg/kg/día.

El total de pacientes incluidos en el análisis de los 23 artículos es de 6.451, repartidos así: 1587 en 210-14, 232 en 210-7, 101 en 210-3, 2380 con 45 a 150 y 2151 en PQ = 0.

Los estudios se hicieron en 12 países diferentes, de 3 continentes: América: 7 países (Brasil, Colombia, Costa Rica, El Salvador, México, Nicaragua, Perú), África: 1 país (Etiopía), Asia: 4 países (India, Pakistán, Tailandia, China) (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios clínicos controlados incluidos en la revisión sobre eficacia de regímenes de primaquina para prevenir recurrencias de malaria por *P. vivax*.

Autor, año publicación	País del estudio	Meses de seguimiento	Esquema de PQ (DT-días)*				
			210-14	210-7	210-3	45 a 150-3 a 10	0
Da Silva, 2003	Brasil	6		91		97	
Abdon, 2001	Brasil (Belém, Pará)	6	40	39		40	
Pinto, 1998	Brasil (Paáa)	3		39		105	
Villalobos, 2000	Brasil (Rondônia)	2	31			30	
Solari, 2000	Perú	2	28	28			
Álvarez, 2006	Colombia	6	64			127	
Carmona, 2009	Colombia	4	66		63**		
Carmona, 2010	Colombia	4		35	38**		
Bergonzolli, 2000	C. Rica/Nicaragua	6	32			95	
Cedillos, 2012	El Salvador	7,5				147	144
Gomez, 1965	Mexico	9	363			389	
Yeshiwondim, 2010	Etiopia	5	132				108
Adak, 2001	India	12				220	224
Gogtay, 1999	India (Bombay)	6	63			62	60
Rajgor, 2003	India (Bombay)	6	103				101
Kim, 2012	India (Calcuta)	15	42			59	50
Yadav, 2002	India (Orissa)	12				759	723
Leslie, 2008	Pakistán	11	55				71
Leslie, 2004	Pakistán (afganos)	9	383				212
Rowland, 1999	Pakistán (afganos)	12	100			250	350
Pukrittayakamee, 1994	Tailandia (Bangkok)	3	18				21
Walsh, 2004	Tailandia (Bangkok)	2	12				10
Li, 1999	China (Yunnan)	9	55				77
Total		6,8 [#]	1587	232	101	2380	2151

*En la Tabla 2 se presenta información sobre los expuesto y las recurrencias en cada tratamiento, en cada país; **Estos dos estudios se revisaron pero no se entraron a los cálculos del metanálisis, porque cada uno de ellos no tiene par para compararlo; [#]Seguimiento promedio: 6,8 meses (mediana: 6,0). Mínimo: 2, máximo: 15 meses.

El tiempo de seguimiento varió entre 2 y 15 meses, con promedio ponderado de 6,7 meses. El seguimiento menor de 4 meses se observó en 24% de las evaluaciones; el de 4 meses en 8% de ellas, el de 5 meses en 4%, el de 6 meses en 28%, 8 meses en 4%, 9 meses en 12%, 11 meses en 4%, 12 meses en 12% y 15 meses en 4%. Es posible que tiempos de seguimiento “largos”, cuando se permanecía en zona endémica, hayan generado infecciones nuevas, que no se distinguieron de verdaderas recaídas.

Hay diferencia significativa en los meses de seguimiento en función del lugar (agrupados en 5 lugares: África este, Asia, Centro América-México, India-Pakistán, Suramérica): (p (Kruskal-Wallis) = 0,007): el menor seguimiento está en Asia (4,13 meses) y el mayor en India-Pakistán con 10,38 meses.

Para el esquema 210-14, la proporción de recurrencias es “alta” con 4 meses (19,00%) o con 9 meses (17,11%) de seguimiento y es “baja” con 5 meses (3,03%) o con 11 meses (1,82%), con 2 meses es 12,86% y con 3 meses es 9,57%. No hay correlación entre porcentaje de recurrencias y meses de seguimiento: $\rho = 0,066$; $p = 0,788$). Algo similar sucede con DT 0 de PQ, pero DT 45 a 150 muestra notoria estabilidad en la proporción de recurrencias en función del tiempo de seguimiento: la proporción varía entre 16,19 y 28,16% para 2 a 15 meses de seguimiento, pero, inclusive, si se descarta el valor 16,19%, el rango está entre 21,68 y 28,16% para 6 a 15 meses.

RECURRENCIAS SEGÚN LOS TRATAMIENTOS

La comparación por metanálisis (modelo de efectos aleatorios) de los 5 esquemas de tratamiento con PQ (Tabla 2; Figura 1) demuestra esto:

- Los esquemas 210-14 y 210-7 (2 estudios) tienen igual eficacia antirrecurrencias, con 5,88 y 5,97% de recurrencias en cada uno, en ese mismo orden ($p = 0,960$ para RR de DerSimonian-Laird);
- Los esquemas 210-14 y 45 a 150 en 3 a 10 días (7 estudios) permiten proporciones de recurrencias muy diferentes: 13,52 y 28,24% (razón: 2,1), respectivamente, y hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p = 0,019$);
- Los esquemas 210-7 y 45-150 (3 estudios) ocasionan 6,19 y 18,01% de recurrencias (razón: 2,91), con diferencia significativa ($p = 0,001$);
- Los esquemas 210-14 y 0 (9 estudios) se asocian a recurrencias de 19,66 y 34,48%, en ese orden (razón: 1,4), con diferencia no significativa ($p = 0,020$);
- Los esquemas 45 a 150 y 0 (5 estudios) producen 20,20 y 29,40% de recurrencias (razón: 1,5), sin diferencia significativa ($p = 0,228$).

En resumen:

- No es totalmente extraño que 210-14 y 210-7 sean similares, pues es la misma DT aunque en cantidad de días muy diferente;

Tabla 2. Cinco comparaciones de cuatro esquemas de administración de primaquina en estudios clínicos controlados.

País	Tratamiento-1		Tratamiento-2		Peso (%)	RR**	IC95%	Valor p
	Recurrencias	Expuestos	Recurrencias	Expuestos				
	210-14 ^a	5,88%*	210-7 ^b	5,97%*				
Peru ³¹	2	28	3	28	54,5	0,67	0,12 – 3,69	0,65692
Brasil ¹⁸	2	40	1	39	65,5	1,95	0,18 – 20,64	0,58564
Total	4	68	4	67	RRdl	0,96	0,24 – 3,86	0,95976
	210-14 ^a	11,58%*	45 to 150-3 to 10 ^c	23,10%*				
India ²⁵	1	63	16	62	13	0,06	0,01 – 0,45	0,00683
India ³⁹	16	42	16	59	26,3	1,4	0,80 – 2,48	0,32276
Brasil ³²	2	31	8	30	17,4	0,24	0,06 – 1,05	0,0729
Brasil ¹⁸	2	40	8	40	17,2	0,25	0,06 – 1,11	0,07951
Colombia ²⁰	12	68	26	71	26,1	0,48	0,27 – 0,88	0,03598
C. Rica-Nicaragua ²¹	4	32	4	31	15,8	0,97	0,27 – 3,54	0,96422
México ³⁶	37	363	80	389	23,2	0,5	0,34 – 0,71	0,0004
Total	74	639	158	682	RRdl	0,5	0,28 – 0,90	0,01953
	210-14 ^a	19,66%*	0 ^d	34,48%*				
India ²⁵	1	63	7	60	6,6	0,14	0,02 – 1,07	0,06215
India ³⁹	16	42	15	50	13,9	1,27	0,72 – 2,25	0,49985
India ⁴⁰	6	103	13	101	12,1	0,45	0,18 – 1,14	0,10834
Pakistán ³⁰	32	100	178	350	14,4	0,63	0,46 – 0,85	0,00721
Pakistán ²⁷	74	100	86	212	15,1	1,82	1,49 – 2,23	0,00002
Pakistán ²⁶	1	55	22	71	7	0,06	0,01 – 0,42	0,00546
Tailandia ³³	3	25	8	10	11,1	0,15	0,05 – 0,45	0,00841
Tailandia ²⁹	2	87	4	30	8,4	0,17	0,03 – 0,89	0,04541
Etiopía ³⁸	4	132	9	108	10,9	0,36	0,12 – 1,15	0,09306
Total	139	707	342	992	RRdl	0,43	0,21 – 0,88	0,01995
	210-7 ^b	6,19%*	45 to 150-3 to 10 ^c	18,01%*				
Brasil ²⁴	8	116	22	116	63,6	0,36	0,17 – 0,78	0,01428
Brasil ¹⁸	1	39	8	40	9,1	0,13	0,02 – 0,98	0,05272
Brasil ²⁸	3	39	17	105	27,3	0,48	0,15 – 1,53	0,2249
Total	12	194	47	261	RRdl	0,36	0,19 – 0,66	0,00094
	45 to 150-3 to 10 ^c	20,20%*	0 ^d	29,40%*				
El Salvador ³⁵	35	147	60	144	17,9	0,57	0,40 – 0,81	0,00861
Pakistán ³⁰	128	250	178	350	20,3	1,01	0,86 – 1,18	0,95167
India ²⁵	16	62	7	60	10,7	2,21	0,98 – 4,99	0,08019
India ¹⁹	59	220	134	224	19,4	0,45	0,35 – 0,57	0
India ³⁴	49	759	62	723	17,7	0,75	0,52 – 1,08	0,13782
India ³⁹	16	59	15	50	13,9	0,9	0,50 – 1,64	0,78124
Total	303	1457	456	1551	RRdl	0,79	0,54 – 1,16	0,22791

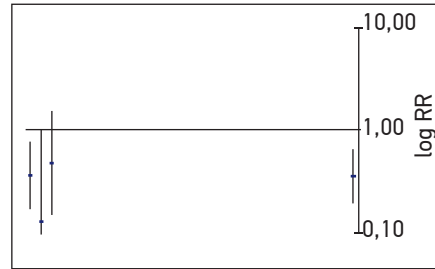
^a0,25 mg/kg/día por 14 días; ^b0,50 mg/kg/día por 7 días; ^c0,25 mg/kg/día por 3, 5, 10 días; ^d0 mg/kg/día por 0 días; *Porcentaje de recurrencias en cada esquema de PQ: (total Recurren/total Expuestos)x100; **RR: riesgo relativo = (%recurrencias Tratamiento-1)/(%recurrencias Tratamiento-2): RR < 1, Tto-1 tiene menos recurrencias que Tto-2; RR > 1, lo contrario; RR = 1, ambos tratamientos tienen las mismas recurrencias. IC95%: intervalo de confianza de 95%; RRdl: riesgo relativo de DerSimonian-Laird.

210-14 versus 210-7



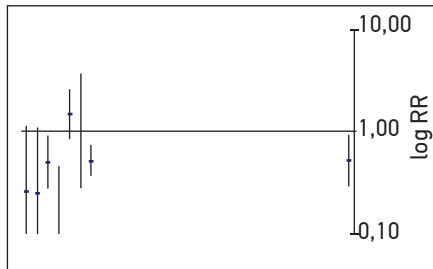
RR (DerSimonian-Laird) = 0,96
 IC95% 0,24 – 3,86; p = 0,95976
 Sin diferencia.

210-14 versus 45 a 150-3 a 10



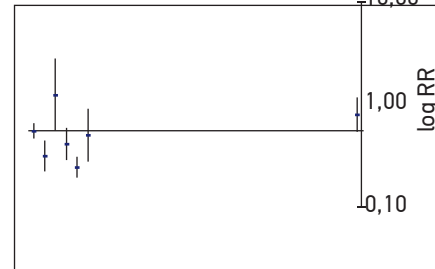
RR (DerSimonian-Laird) = 0,50
 IC95% 0,28 – 0,90; p = 0,01953
 Mejor: 210-14.

210-14 versus 0



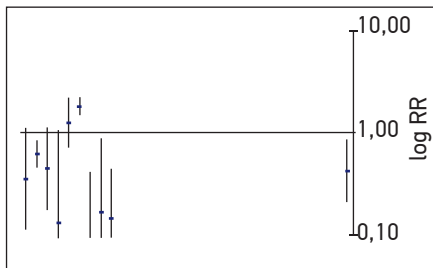
RR (DerSimonian-Laird) = 0,43
 IC95% 0,21 – 0,88; p = 0,01995
 Mejor: 210-14

210-7 versus 45 a 150-3 a 10



RR (DerSimonian-Laird) = 0,36
 IC95% 0,19 – 0,66; p = 0,00094
 Mejor: 210-7

45 a 150-3 a 10 versus 0



RR (DerSimonian-Laird) = 0,79
 IC95% 0,54 – 1,16; p = 0,22791
 Iguales

Resumen:

Las DT 210-14 y 210-7 tienen estadísticamente igual capacidad para prevenir las recurrencias. Ambas DT son mejores que 45 a 150-3 a 10 y que no usar PQ. La DT 45 a 150-3 a 10 tiene la misma capacidad de evitar recurrencias que no usar PQ.

Figura 1. Gráficos de Forest (modelo de efectos aleatorios).

- El RR es estadísticamente significativo en los casos de los esquemas 210-14 *versus* 45 a 150 ($p = 0,019$), 210-0 ($p = 0,020$) y 210-7 *versus* 45 a 150 ($p = 0,001$). Debe destacarse que al controlar la heterogeneidad en la comparación 210-14 *versus* 45 a 150 (ver adelante), se mantiene la diferencia significativa entre los dos esquemas, siempre a favor de 210-14;
- La ausencia de diferencia entre 45 a 150 *versus* 0 existe tanto antes como después de controlar la heterogeneidad (ver adelante).

Se anota, finalmente, que la DT estándar 210 mg en 3 días²³ careció de utilidad (53,85%) comparada con esa misma dosis dada en 7 ó en 14 días (14,71%), aunque las dosis diarias altas fueron bien toleradas.

La influencia del lugar (país) se evaluó así: dentro de cada esquema de PQ se agrupan en un único valor todos los estudios de cada país y se comparan las proporciones de los países (Tabla 3). Dentro de cada uno de los esquemas que usan PQ (210-14, 201-7, 45 a 150) hay diferencia significativa por lugar (país) en la proporción de recurrencias presentadas luego de 2 meses de seguimiento. También, si no se usa PQ, hay diferencia significativa entre las proporciones de recurrencias por país.

Otro aspecto importante que se encuentra con relación al lugar (país) y los esquemas de PQ es que, en cada esquema, la proporción de recurrencias varía notoriamente, inclusive si no se usa PQ. En el esquema 210-14 la menor proporción se observa en Etiopía (3,03%) y Tailandia (4,46%) y la mayor está en Pakistán (41,96%), valor este que es alrededor de 13 veces el de Etiopía y Tailandia. Debe notarse que Brasil, Perú y México tienen menor proporción que India, país usualmente señalado como de muy pocas recurrencias, mientras que Colombia es el país de América con mayor proporción de recurrencias bajo ese esquema 210-14, que es el estándar. Lo sucedido en Pakistán está totalmente fuera de lo esperado para cualquier sitio. En Tailandia el riesgo de recurrencias es 3 veces menor que en Colombia (17,74 *versus* 4,46%: $17,74/4,46 = 4,00$), mientras que es 0,26 veces menor que en Brasil y 1,5 veces menor que en India.

El esquema 45 a 150 (incluye 75-5), el oficial en India, presenta el menor valor en este país (12,73%) y en Costa Rica y Nicaragua (12,90%), con 51,12% para Pakistán. El valor 12,73% de India con 45 a 150 es muy similar a 11,06% con 210-14. Con este esquema, la recurrencia en India es igual al de Costa Rica y Nicaragua, y es 0,5 veces menor que el de Brasil.

Si no se usa PQ (PQ = 0), la menor proporción de recurrencias se encuentra en Etiopía (8,33%) y la máxima, otra vez, en Pakistán (45,18%).

India tiene 5 estudios y su análisis en función de 3 esquemas usados es este: 210-14 tiene recurrencias de 10,58% (22/208); 75-5 de 12,73% (140/1100) y 0 de 19,95% (231/1158) ($p = 0,000$). La comparación de esas proporciones por pares indica que 210-14 no difiere de 75-5 ($p(\chi^2) = 0,388$) pero si de PQ = 0 ($p(\chi^2) = 0,003$); también 75-5 difiere de 0 ($p(\chi^2) = 0,000$). En síntesis, en India, los tres esquemas se comportan de manera diferente, siendo iguales en eficacia antirrecurrencias 210-14 y 75-0 y ambos son mejores que no usar PQ.

Tabla 3. Proporción de recurrencias por lugar (país) bajo un mismo esquema de primaquina.

Posición	País	Expuestos	Recurrencias (%)	Razón: Máximo/ País*	RR**
	210-14				
1	Brasil	71	5,63	7,45	0,1343
2	Perú	28	7,14	5,87	0,1702
3	Colombia	124	17,74	2,37	0,4228
4	C. Rica y Nicaragua	32	12,5	3,36	0,2979
5	México	363	10,19	4,12	0,2429
6	Etiopía	132	3,03	13,85	0,0722
7	India	208	11,06	3,79	0,2635
8	Pakistán	255	41,96	1	1
9	Tailandia	112	4,46	9,41	0,1063
	$p(\chi^2) = 0,000001$	1325	15,70 [#]	2,67	0,3741
	210-7				
1	Brasil	222	6,76	3,38	0,2957
2	Colombia	35	22,86	1	1
	$p(\chi^2) = 0,00539$	257	8,95 [#]	2,55	0,3915
	45 a 150-3 a 10				
1	Brasil	291	18,9	2,7	0,3697
2	Colombia	71	36,62	1,4	0,7163
3	C. Rica y Nicaragua	31	12,9	3,96	0,2524
4	El Salvador	147	23,81	2,15	0,4658
5	México	389	20,57	2,49	0,4023
6	India	1100	12,73	4,02	0,249
7	Pakistán	250	51,12	1	1
	$p(\chi^2) = 0,000001$	2279	20,54 [#]	1,78	0,4017
	PQ = 0				
1	El Salvador	144	41,67	1,08	0,9222
2	Etiopía	108	8,33	5,42	0,1844
3	India	1148	20,12	2,25	0,4454
4	Pakistán	633	45,18	1	1
5	Tailandia	40	30	1,51	0,664
	$p(\chi^2) = 0,000001$	2073	28,85 [#]	1,57	0,6385

*Indica cuántas veces la proporción de recurrencias de un país está contenida en el valor máximo observado para los países; **RR: riesgo relativo = proporción de recurrencias en el país con mayor proporción (máximo), tomado como no expuesto a PQ, dividida por la proporción de cada país. Indica cuánto menos riesgo hay en cada país respecto al máximo (siempre, el valor del RR de un país específico es menor que 1). [#]Los valores de estas líneas son promedios ponderados para el esquema.

ESTUDIO DE LA HETEROGENEIDAD

- La evaluación de la heterogeneidad de los estudios indica que los grupos conformados para comparar tienen estudios con escasa heterogeneidad en el caso de 210-14 *versus* 210-7 y 210-7 *versus* 45 a 150, pero ella es alta en los otros casos: 210-14 *versus* 45 a 150; 210-14 *versus* 0; 45 a 150 *versus* 0. Así, parece adecuada su conformación en dos comparaciones e inadecuada en tres (Tabla 4). El problema de alta heterogeneidad en esas comparaciones se resuelve eliminando uno o dos estudios de cada grupo, es decir haciendo un análisis de subgrupos que sólo combine estudios que cumplen determinada condición o característica, de modo que éstos sean más homogéneos, así: 210-14 *versus* 45 a 150: se elimina el estudio de Kim³⁹, en India, único de 7 que mostró RR mayor de 1,00. Se hace significativo el RR para la comparación de 6 estudios (RR = 0,43; IC95% 0,28 – 0,66; p = 0,000);
- 210-14 *versus* 0: se eliminan los estudios de Kim³⁹ y Leslie²⁷, el primero ya comentado y el segundo realizado en Pakistán; los RR de ellos fueron 1,27 y 1,82, mientras en los otros 7 estudios el RR fue < 0,640. Se mantiene significativo el RR para la comparación de 5 estudios (RR = 0,24; IC95% 0,13 – 0,42; p = 0,000);

Tabla 4. Evaluación de la heterogeneidad de los estudios (según Primo¹⁶).

Comparación	Q	k	p(Q)	H	I ² (%)	IC95% (I ²)	I ²	H
				$\sqrt{[Q/(k-1)]}$	$100\%[Q - (k-1)]/Q$		$(H^2-1)/H^2$	
210-14 <i>versus</i> 210-7	0,52	2	0,46985	0,7211	91	solo 1 gl	0,99	Poca
210-14 <i>versus</i> 45 a 150-3 a 10	19,3	7	0,00365	17,944	69	32 – 86	0,99	Alta*
210-14 <i>versus</i> 0	88,8	9	0,00000	33,185	91	85 – 95	0,99	Alta*
210-7 <i>versus</i> 45 a 150-3 a 10	1,22	3	0,54265	0,7810	-64	0 – 83	1,02	Poca
45 a 150-3 a 10 <i>versus</i> 0	39,9	6	0,00000	28,238	87	75 – 94	0,99	Alta*

Q de Cochran = χ^2 con k-1 grados de libertad (gl); k: número de estudios incluidos en el análisis; p(Q): probabilidad asociada a Q; H de DerSimonian-Laird = $\sqrt{[Q/(k-1)]}$; I² = 100%[Q-(k-1)]/Q; Relación entre H e I² = (H² - 1)/H²; H: Heterogeneidad (H < 1,2: poca; H = 1,2 a 1,5: moderada; H > 1,5: alta); *La alta heterogeneidad se elimina excluyendo 1-2 estudios de cada grupo, así: 210-14 *versus* 45 a 150-3 a 10: se elimina el estudio de Kim³⁹. Se mantiene significativo (RR = 0,43; IC95% 0,28 – 0,66; p = 0,00013) - ahora, H = 1,19; 210-14 *versus* 0: se eliminan los estudios de Kim³⁹ y Leslie²⁷. Se hace más significativo (RR = 0,28; IC95% 0,15 – 0,55; p = 0,00018) - ahora, H = 1,61; 45 a 150-3 a 10 *versus* 0: se eliminan los estudios de Gogtay²⁵, Rowland³⁰ y Adak¹⁹. Se mantiene significativo (RR = 0,69; IC95% 0,54 – 0,87; p = 0,00231) - ahora, H = 1,04.

- 45 a 150 *versus* 0: se eliminan los estudios de Gogtay²⁵, Rowland³⁰, en Pakistán, y Adak¹⁹, en India, con RR de extremos en el grupo de 6 estudios: 2,21; 1,01 y 0,45; los 3 estudios restantes tienen RR entre 0,57 y 0,90 y se mantiene significativo el RR para la comparación de 5 estudios (RR = 0,69; IC95% 0,54 – 0,87; p = 0,002).

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE EFICACIA DE PRIMAQUINA CONTRA RECURRENCIAS DE *P. VIVAX*

En forma resumida y con base en los hallazgos antes descritos, las preguntas formuladas para esta revisión sistemática pueden responderse así:

- ¿La PQ es eficaz? Respuesta: sí. En efecto, en ECC en humanos el beneficio es claro al comparar los esquemas 210-14 y 201-7 frente a no usar PQ o usarla en dosis inferiores a 210, que es la DT estándar;
- ¿La eficacia de la PQ depende de la DT aplicada cuando se da en cierto tiempo fijo? Respuesta: sí. La comparación de DT en ECC en humanos (Tabla 2) mostró que la DT estándar de 210, dada en 7 ó en 14 días, se asocia a proporciones de recurrencias de 8,88% (promedio bruto entre 6,19 y 11,58%) frente a 20,54% para 45 a 150 (promedio bruto entre 18,01 y 23,07%) y a 29,01% para DT 0 de PQ (promedio bruto entre 27,91 y 30,11%). Es claro que a mayor DT, menos recurrencias. Si, por fuera del procedimiento de metanálisis, se obtienen los promedios de proporción de recurrencias en cada tratamiento se encuentra que esos promedios son 13,80 para 210-14 (219/1.587); 9,48% para 210-7 (22/232); 21,18% para 45 a 150 (204/2.380) y 30,68% para PQ = 0 (660/2.151). Para 210-3 el promedio es 64,03% (89/139). La proporción de recurrencias en general fue de 23,02% (1.494 entre 6.489 pacientes), con 30,68% (660/2.151) en pacientes sin PQ y 19,22% en pacientes con PQ ($p(\chi^2) = 0,000$). Si se excluye el esquema 210-3 por lo exagerado de sus recurrencias (superiores al grupo sin PQ), se encuentra que entre los 4 esquemas restantes hay diferencia significativa en la proporción de recurrencias ($p(\chi^2) = 0,000$). El esquema 210-14 no difiere de 210-7 ($p(\chi^2) = 0,070053$). El esquema 45 a 150 difiere significativamente de no usar PQ ($p(\chi^2) = 0,000$).

Resulta claro que a mayor DT, menos recurrencias, con la anotación nueva de que el tiempo en que la DT se administra parece influir, pues 210 mg en 3 días tienen muy elevadas recurrencias, en 14 días son de 12,75% y el mínimo es para 7 días con 7,17%.

- ¿La eficacia de la PQ depende del número de días en que se aplica una determinada DT eficaz? Respuesta: sí. La DT estándar (0,25 mg/kg/día) dada en 7 ó 14 días parece tener la misma eficacia, pero dada en 3 días carece de utilidad, según datos de dos informes²²⁻²³. No pudo captarse con claridad la influencia del tiempo de seguimiento en la proporción de recurrencias;

- ¿La eficacia de la PQ depende del lugar donde sucede la infección? Respuesta: sí. Los datos indicaron variación en recurrencias según el lugar: la mayor proporción de recurrencias sucede en Pakistán (39,65%) y la menor en Etiopía (5,68%) y es menor en América (6 países), con 17,83%, que en Asia (3 países), con 25,22%.

DISCUSIÓN

Los ECC analizados aquí indican que la ausencia de PQ en el tratamiento llevó a recurrencia de 34,48% frente a 19,66% con PQ 210-14, con ventaja significativa para el uso de PQ; además, 210-14 tiene eficacia igual a 210-7. De este último esquema hay muy pocas evaluaciones con ECC, por lo cual urge incrementarlos, pues 7 días de tratamiento frente a 14 son una enorme ventaja de aquél.

Muy importante es hallar que cada esquema 210-7 y 210-14 es mejor estadísticamente que 45 a 150 en 3 a 10 días (incluye 75-5), el cual tiene igual capacidad antirrecurrencias que cero PQ (PQ = 0). Pero 75-5 en India, y únicamente allí, pudieran ser útiles, sin que sea claro por qué, pues en ese país la única diferencia significativa ocurre entre 75-5 y 0, mientras que parece igual dar 210 que 75 ó 210 que 0 mg de DT de PQ.

En la revisión Cochrane⁶, con ECC aleatorios, se halló que 75-5 carece de efecto preventivo de las recurrencias *vivax* cuando se compara con PQ = 0. Esa revisión también encontró que 210-14 produjo significativamente menos recurrencias que PQ = 0 y que la comparación directa de 210-14 y 75-75 demostró que 210-14 era significativamente mejor.

Se ha evaluado la eficacia de la DT 210 dada en 3, 5 ó 7 días, lo cual implica dar dosis diaria elevada. Dada en tres ó en 5 días, careció de utilidad y las recurrencias fueron muy elevadas (> 50%), en 4 o en 6 meses²²⁻²³, pero no hubo efectos tóxicos importantes cuando se siguieron en forma estricta las indicaciones para usar altas dosis diarias⁴¹.

La influencia del lugar, según halla este trabajo, enseña que dentro de cada esquema que usa PQ (210-14, 201-7, 45 a 150) hay diferencia significativa por país en la proporción de recurrencias, y lo mismo sucede si no se usa PQ. Esto parece demostrar, entre otros puntos, que la sensibilidad de los clones de hipnozoítos de cada país a la PQ es muy diferente y que la tendencia de los hipnozoítos a recurrir también difiere. Otras variables que pueden actuar se refieren, por ejemplo, a la ingestión real del medicamento y a la existencia de factores genéticos étnicos que se expresan en las personas con diferentes capacidades de metabolizar las drogas.

De interés es hallar que con 210-14, Brasil, Perú y México tienen menor proporción de recurrencias que India, lo cual apoya el uso de 210 mg en aquellos países.

El metanálisis sobre eficacia de PQ contra recurrencias *vivax*, según estudios descriptivos longitudinales de campo⁵, mostró que las DT 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. El metanálisis de ECC aquí presentado demuestra que 210-14 es mejor que 45 a 150 en 3 a 10 días (que incluye a DT 75) y que 45 a 150 es similar a no usar PQ. La comparación de las preguntas que orientaron ambos metanálisis enseña lo siguiente sobre la eficacia de PQ contra recurrencias del paludismo *vivax*:

- ¿La PQ es eficaz? En ambos estudios la respuesta es afirmativa y ambos demuestran que si no se usa PQ el riesgo de recurrencia aumenta significativamente.
- ¿La eficacia de PQ depende de la DT dada en cierto tiempo fijo? La respuesta con estudios Descriptivos señaló que 75 mg tenían igual eficacia que 210 en 7 ó en 14 días, pero con ECC la eficacia de 210 en 7 ó 14 días es francamente mejor que la de 45 a 150 mg en 3 a 10 días.
- ¿La eficacia de PQ depende del número de días en que se aplica una determinada DT eficaz? Las DT 210 en 7 ó 14 días parece tener la misma eficacia, pero dada en 3 días carece de utilidad, según datos de dos informes.
- ¿La eficacia de PQ depende del lugar donde sucede la infección? La respuesta es sí en ambos estudios.

Ya se ha anotado que los dos metanálisis Cochrane^{6,13} únicamente incluyeron ECC aleatorios y semialeatorios en humanos que compararon tratamientos con cloroquina sola contra cloroquina más PQ, dada como 210-14, y otros esquemas de PQ; que incluyeron 9 estudios en vez los 23 ECC (aleatorios y no aleatorios) que nosotros incluimos; que en Cochrane se analizaron 3 esquemas y aquí fueron 5; que ellos trabajaron con 3.423 pacientes y aquí fueron 6.350. Si bien en teoría los ECC pueden tener ventajas sobre los ECC no aleatorios esas ventajas hay que demostrarlas en la práctica; además, muchos efectos de la no asignación al azar de las unidades de análisis a los grupos de tratamiento pueden controlarse en el análisis. Ante la escasez de esquemas usados, pasar de 3 a 5 es un avance importante de este informe y lo mismo sucede con pasar de 3.423 a 6.350 pacientes. Conviene reiterar la similitud de los resultados entre la revisión Cochrane⁶ y el presente estudio: aquella halló que 75-5, respecto al no uso de PQ, carecía de efecto preventivo de las recurrencias *vivax* y en este informe se encontró que 210-14 produjo significativamente menos recurrencias que PQ = 0 y la comparación 210-14 *versus* 75-75 mostró que 210-14 era significativamente mejor.

Una fortaleza del estudio presente es el alto número de pacientes involucrados, así como la cantidad relativamente alta de estudios analizados, cuya calidad, al reunir los criterios de inclusión planteados anticipadamente para aceptar un estudio, puede juzgarse como buena. No obstante, hay que señalar que la cantidad de estudios reunidos en cada comparación es baja, variando entre 2 (210-7 *versus* 210-14) y 9 (210-14 *versus* 0). Quizás la principal explicación de esta baja cantidad de estudios se deba a la hegemonía que el esquema estándar 210-14 ha tenido, a pesar de sus cuestionamientos, y al escaso interés de los investigadores por someter a prueba otros esquemas.

CONCLUSIÓN

Se concluye que:

- el uso de la PQ es necesario para reducir la frecuencia de recurrencias;
- la DT estándar de 0,25 mg/kg/día por 14 días es la que mejor eficacia muestra para prevenir las recurrencias de malaria *vivax* y debe mantenerse;
- deben hacerse estudios en diferentes países, zonas (tropical *versus* subtropical) y continentes para evaluar la idea que se obtiene en este trabajo, también presente en el metanálisis de estudios descriptivos⁵, de que esa DT estándar dada en 7 días tiene igual eficacia que dada en 14 días, pero los estudios de la primera son pocos y están casi confinados a Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur J Med Chem* 2009; 44(3): 937-53.
2. Edgcomb JH, Arnold J, Yount EJ, Alving AS, 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(4): 285-92.
3. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1565-77.
4. Carmona-Fonseca J. La primaquina tiene alta eficacia en la quimioprofilaxis primaria simple antipalúdica. *Metanálisis. Iatreia* 2006; 19(3): 244-60.
5. Carmona-Fonseca J. Recurrencias de malaria por *Plasmodium vivax* según el uso de primaquina. Análisis de estudios descriptivos longitudinales. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(3): 488-503.
6. Galappaththy GN, Omari AA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 4 2009.
7. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. Documento WHO/HTM/MAL/2006.1108. Geneva: WHO; 2006.
8. Klein TA, Tada MS, Lima JB, Tang AT. 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(2): 191-5.
9. Alving AS, Johnson CE, Tarlov AR, Brewer GJ, Kellermeyer RW, Carson PE. 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 World Health Organ* 1960; 22: 621-31.
10. Schmidt LH. Chemotherapy of the drug-resistant malarias. *Annu Rev Microbiol* 1969; 23: 427-54.
11. Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(3): 508-34.
12. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9): 1336-45.
13. Galappaththy GN, Omari AA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24(1): CD004389.
14. Goller JL, Jolley D, Ringwald P, Biggs BA. Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76(2): 203-7.
15. John GK, Douglas NM, von Seidlein L, Nosten F, Baird JK, White NJ, et al. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: a critical review of the literature. *Malar J* 2012; 11:280.
16. Primo J. Calculadora para metaanálisis. Versión actualizada en 10/7/2009; 1008,00 KB. CASP España. Unidad de Digestivo, Hospital de Sagunto. Disponible: <http://www.redcaspe.org/herramientas>. (Visitada en 1 de julio de 2009).

17. Lozano J, Dennis R. El experimento clínico. In: Ruiz AML, editor. Epidemiología clínica Investigación clínica aplicada. Bogotá: Editorial Panamericana; 2004. p. 233-64.
18. Abdon NP, Pinto AY, da Silva RS, de Souza JM. Assessment of the response to reduced treatment schemes for vivax malaria. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(4): 343-8.
19. Adak T, Valecha N, Sharma VP. Plasmodium vivax polymorphism in a clinical drug trial. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(5): 891-4.
20. Álvarez G, Piñeros JG, Tobón A, Ríos A, Maestre A, Blair S, et al. Efficacy of three chloroquine-primaquine regimens for treatment of Plasmodium vivax malaria in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(4): 605-9.
21. Bergonzoli G, Rivers Cuadra JC. Therapeutic efficacy of different antimalarial regimens in the Costa Rica-Nicaragua border region. *Rev Panam Salud Publica* 2000; 7(6): 366-70.
22. Carmona-Fonseca J. Malaria vivax en niños: recurrencias con dosis total estándar de primaquina administrada durante 3 frente a 7 días. *Iatreia* 2010; 23(1): 10-20.
23. Carmona-Fonseca J, Maestre A. Prevention of Plasmodium vivax malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days. *Acta Trop* 2009; 112(2): 188-92.
24. da Silva RS, Pinto AY, Calvosa VS, de Souza JM. Short course schemes for vivax malaria treatment. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(2): 235-9. [Portuguese]
25. Gogtay NJ, Desai S, Kamtekar KD, Kadam VS, Dalvi SS, Kshirsagar NA. Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in Plasmodium vivax infections. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93(8): 809-12.
26. Leslie T, Mayan I, Mohammed N, Erasmus P, Kolaczinski J, Whitty CJ, et al. A randomised trial of an eight-week, once weekly primaquine regimen to prevent relapse of Plasmodium vivax in Northwest frontier Province, Pakistan. *PLoS One* 2008; 3(8): e2861.
27. Leslie T, Rab MA, 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(3): 168-73.
28. Pinto AYN, Ventura AMRS, Calvosa VSP, Silva-Filho MG, Santos MA, Silva RSU, et al. Eficácia de quatro esquemas terapêuticos para *malaria vivax* em crianças. *J Pediatr* 1998; 74(3): 222-7.
29. Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantra A, Clemens R, White NJ. Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in Plasmodium vivax malaria. *J Infect Dis* 1994; 169(4): 932-5.
30. 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(6): 641-3.
31. Soto LS, Tarazona ARS, Requena DM, Cuentas AEL. 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(4): 196-9.
32. Villalobos-Salcedo JM, Tada MS, Kimura E, Menezes MJ, Pereira da Silva LH. 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(8): 749-58.
33. Walsh DS, Wilairatana P, Tang DB, Heppner DG Jr, Brewer TG, Krudsood S, et al. Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing Plasmodium vivax malaria relapse. *Clin Infect Dis* 2004; 39(8): 1095-103.
34. Yadav R, Ghosh SK. Radical curative efficacy of five-day regimen of primaquine for treatment of Plasmodium vivax malaria in India. *J Parasitol* 2002; 88(5): 1042-4.
35. Cedillos RA, Warren M, Jeffery GM. Field evaluation of primaquine in the control of Plasmodium vivax. *Am J Trop Med Hyg* 1978; 27(3): 466-72.
36. Mendoza IG. Comparative study of two regimens of radical treatment of vivax malaria in Mexico. WHO/Mal/527.65. 1965. Disponível: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/65295/1/WHO_Mal_527.65.pdf. (Visitada en 4 de junio de 2012).
37. Li X, Li C, Che L, Liu X, Li Z, Huang D, et al. [Observation on efficacy of artemether compound against vivax malaria]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 1999; 17(3): 175-7. [Chinese]

38. Yeshiwondim AK, Tekle AH, Dengela DO, Yohannes AM, Teklehaimanot A. Therapeutic efficacy of chloroquine and chloroquine plus primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* in Ethiopia. *Acta Trop* 2010; 113(2): 105-13.
39. Kim JR, Nandy A, Maji AK, Addy M, Dondorp AM, Day NP, et al. Genotyping of *Plasmodium vivax* reveals both short and long latency relapse patterns in Kolkata. *PLoS One* 2012; 7(7): e39645.
40. Rajgor DD, Gogtay NJ, Kadam VS, Kamtekar KD, Dalvi SS, Chogle AR, et al. Efficacy of a 14-day primaquine regimen in preventing relapses in patients with *Plasmodium vivax* malaria in Mumbai, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97(4): 438-40.
41. 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; 80(2): 188-93.

Recibido en: 15/05/2014

Versión final apresentada: 21/02/2014

Aceptado en: 31/07/2014