

# Eficacia de tres esquemas con Cloroquina – Primaquina para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax* en Colombia

Efficacy of three Chloroquine-Primaquine regimens for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia\*

LUIS GONZALO ÁLVAREZ SÁNCHEZ<sup>1</sup>, JUAN GABRIEL PIÑEROS JIMENEZ<sup>2</sup>, ALBERTO TOBÓN CASTAÑO<sup>3</sup>, ALEXANDRA MARCELA RÍOS ORREGO<sup>4</sup>, AMANDA ELENA MAESTRE BUITRAGO<sup>5</sup>, SILVIA BLAIR TRUJILLO<sup>6</sup>, JAIME CARMONA FONSECA<sup>7</sup>  
Forma de citar: Alvarez LG, Piñeros JG, Tobón A, Ríos AM, Maestre AE, Blair S, Carmona-Fonseca J. Eficacia de tres esquemas con Cloroquina – Primaquina para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax* en Colombia. REv CES Med 2007;21(2): 51-60

## RESUMEN

**L**a malaria por *Plasmodium vivax* es una de las principales causas de morbilidad en centro y sur América. En Colombia es la más prevalente y representa el 75 % de los casos reportados. La primaquina (PQ) es la única droga disponible de uso clínico para eliminar los hipnozoitos y prevenir recaídas en la malaria por *P. vivax*. Se hizo un ensayo clínico aleatorio controlado sin placebo y no ciego. Se estudió la eficacia antirrecalcada de tres esquemas de tratamiento con dosis total de PQ (45, 105 y 210 mg) suministrados en dosis de 15 mg/día, en 210 adultos con diagnóstico

\* La versión original de este artículo fue publicada en inglés en: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006 75(4):605-609. Se tuvo previa autorización de los editores para traducirla al español y publicarla en este medio.

<sup>1</sup> MsC Epidemiología. Docente Universidad CES. Investigador grupo Malaria U de A. E-mail: gonzalv@quimbaya.udea.edu.co

<sup>2</sup> Medico. PhD Salud Pública (C), investigador grupo Malaria U de A

<sup>3</sup> Medico. PhD en Epidemiología (C), investigador grupo Malaria U de A

<sup>4</sup> Bacterióloga. Investigadora Grupo Malaria U de A

<sup>5</sup> PhD Ciencias Básicas. Docente U de A, Grupo Malaria U de A

<sup>6</sup> MsC Antropología. Docente U de A jefe Grupo Malaria U de A

<sup>7</sup> MsC Epidemiología. Docente U de A, investigador Grupo Malaria U de A

**Recibido: 10 agosto / 2007. Revisado: 15 septiembre /2007. Aceptado: 14 octubre /2007**

de *P. vivax* en dos municipios de Antioquia (Colombia). Todos los pacientes recibieron una dosis total de 1.500 mg de cloroquina [CQ] en tres días (600 mg el día 1 y 450 mg los días 2 y 3). Los pacientes tuvieron una respuesta clínica adecuada del 100 % al tratamiento CQ+PQ hasta el día 28, en los tres grupos. El porcentaje de recurrencias durante los seis meses de seguimiento fue de 45 %, 36,6 % y 17,6 % para los grupos con 45, 105 y 210 mg de PQ respectivamente. El tratamiento convencional (210 mg) fue un factor de protección para las recurrencias cuando se comparó con los esquemas de 45 y 105 mg respectivamente. El tratamiento convencional sigue siendo el tratamiento más eficaz para prevenir las recaídas en la malaria por *P. vivax* en una zona endémica.

## **PALABRAS CLAVE**

*Plasmodium vivax*

Cloroquina

Primaquina

Recaídas

Recurrencias

## **SUMMARY**

*Plasmodium vivax malaria is an important cause of morbidity in Central and South America. In Colombia this is the most prevalent malaria infection representing 75 % of the reported cases. To define the efficacy of the chloroquine and primaquine regimen to eliminate hypnozoites and prevent relapses, we conducted a random controlled clinical trial of three primaquine regimens in an open-label study. We evaluated the anti-relapse efficacy of a total primaquine dose of 45, 105 and 210 mg administered at 15mg/day in 210 adults with *P. vivax* infection from the Northwestern region of Colombia. Cure rates for blood stage vivax malaria by day 28 of follow-up were 100 % in all groups. Post-treatment reappearance of parasitaemia during the 6 months of following up was 45 %, 36,6 % and 17,6 % respectively, for each*

*group. When compared to other groups, administration of 210 mg was a significant protection factor for reappearance of parasitaemia in an endemic area.*

## **KEY WORDS**

*Plasmodium vivax*

Chloroquine

Primaquine

Relapses

Recurrences

## **INTRODUCCIÓN**

La malaria es una de las enfermedades infecciosas más prevalentes a nivel mundial, esta produce entre 300 y 500 millones de casos por año y entre 1.5 a 2.7 millones de muertes cada año (1). De las cuatro especies del género *Plasmodium* que causan la infección en humanos, *P. falciparum* y *P. vivax* son responsables de la mayoría de los casos. El *P. vivax* infecta anualmente a 80 millones de personas principalmente en Asia, oeste del Pacífico, medio oriente y en las Américas (2).

En Colombia el *P. vivax* es responsable del 75 % de los casos, y donde anualmente se reportan más de 100 000 (3). Aunque en Colombia se han reportado cepas de *P. vivax* cloroquino-resistentes, (4) todas las infecciones agudas maláricas por *P. vivax* son tratadas exitosamente con cloroquina (5).

El parásito realiza una fase de su ciclo de vida en el hepatocito a partir de la cual puede infectar eritrocitos o permanecer en forma latente (hipnozoito) y ser responsable de las recaídas un tiempo después de ser superada la infección primaria. El tratamiento efectivo de la malaria por *P. vivax* se fundamenta en la eliminación de formas tanto eritrocíticas, como exoeritrocíticas. La Organización Mundial de la Salud (6) (OMS) reco-

mienda en adultos el tratamiento convencional, 1500 mg de CQ para eliminar las formas eritrocitarias, y 15 mg de PQ/día por 14 días para el control de las formas latentes hepáticas (hipnozoitos) es decir para evitar las recaídas, sin embargo en algunas zonas endémicas coexiste una alta prevalencia de deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (7) (G6FD). Este medicamento esta contraindicado en la población con deficiencia de G6FD por el riesgo de hemólisis severa (8). Para tratar de prevenir este problema algunos gobiernos han adoptado tratamientos reducidos con PQ (9).

Investigadores de India y Pakistan han confirmado que esquemas de hasta 5 días con PQ (15 mg/día) fueron inefectivos en prevenir las recurrencias de la malaria por *P. vivax*.(9) En Brasil la administración de la CQ a una dosis estándar y primaquina por 5 días (30 mg/día) fue efectivo en prevenir las recurrencias solo en el 80 % de los pacientes infectados con *P. vivax* (10). Como quiera Bunag y colaboradores reportaron que en Tailandia una dosis de PQ de 22.5 mg/día por 14 días fue más efectiva en prevenir las recurrencias que la dosis estándar de PQ de 15 mg/día/14 días.(11) Muchos investigadores han propuesto (revisado por Baird y Riekmann (8)) que es más importante la dosis total de PQ suministrada, que la duración del tratamiento, quien determina la eficacia de la PQ. Un régimen abreviado de PQ ha sido propuesto por Bergonzoli y Rivers (12) con una efectividad similar y ha sido ampliamente utilizado sin una comprobación de la eficacia clínica. Recientes estudios en Colombia han comprobado la respuesta terapéutica del *P. vivax* a la cloroquina en el 100 % de los casos de *P. vivax* (5,13) pero no existen estudios que hayan evaluado la eficacia de la PQ en prevenir las recaídas.

Para determinar la frecuencia de fallas a la PQ, se diseñó un ensayo clínico controlado con tres esquemas de tratamiento. El propósito de este estudio fue evaluar la respuesta terapéutica y la frecuencia de recurrencias a diferentes esquemas

de tratamiento con CQ y PQ dado en diferentes números de días para determinar su eficacia para tratar la infección de *Plasmodium vivax*. Los pacientes fueron seguidos durante seis meses en dos zonas endémicas para malaria en el nor-occidente de Colombia.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un ensayo clínico, aleatorio controlado sin placebo y no ciego donde se captaron 210 pacientes con malaria por *P. vivax*, asignados aleatoriamente mediante una función del programa Excel® (Microsoft, Redmond, WA), a tres esquemas de tratamiento con PQ (grupo I 45 mg dosis total) suministrados en tres días, (grupo II 105 mg) suministrado en 7 días y (grupo III 210 mg) suministrado en 14 días. Todos los pacientes recibieron 15 mg PQ/diarios hasta completar la dosis total. Cada paciente independiente del grupo al que fue asignado, recibió una dosis total de 1.500 mg de CQ, repartidos en tres días (600 mg el día 1 y 450 mg en los días 2 y 3). La CQ y PQ se administraron en forma supervisada los tres primeros días en el puesto de salud y los demás días en el lugar de residencia del paciente. El seguimiento clínico y parasitológico fue de seis meses, en el primer mes, se evaluó la respuesta terapéutica al tratamiento CQ+PQ y entre el segundo y sexto mes se evaluó la frecuencia de recurrencias para cada esquema de tratamiento. La CQ y PQ administrada fueron fabricadas por Sanofi-Synthelabo, Paris Francia, lote # C190801 y lote # 070902 respectivamente.

**Población de estudio:** El estudio fue llevado a cabo en dos municipios endémicos del departamento de Antioquia en Colombia: Turbo (8°5'42"N, 76°44'123"W) y El Bagre (7°35'25"N, 74°48'27"W) (Ver figura 1) Estas regiones son habitadas principalmente por grupos étnicos de descendencia Africana mezclados con indígenas y con descendencia española. La economía de Turbo se basa en la producción del plátano, mientras que la economía de El Bagre se debe princi-

palmente a la explotación del oro. Ambos municipios tienen una alta tasa de desplazamiento y una transmisión de la malaria perenne e inestable con un promedio de índice parasitario anual (IPA) entre los años 2001-2003 de 19.65 y 37.35 para Turbo y El Bagre respectivamente (3).

**Figura 1. LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA DE LOS DOS MUNICIPIOS EVALUADOS EN COLOMBIA**



**Tamaño muestral:** El tamaño de la muestra se determinó mediante la fórmula de Lwanga y Lameshow (14) para probar la diferencia de dos proporciones en 2 poblaciones independientes con un error  $\alpha$  del 5 % y un error  $\beta$  del 20 % para detectar una diferencia mínima del 15 % en la eficacia terapéutica. Se obtuvo un tamaño de muestra de 58 pacientes por grupo, para un total de 174 personas; se consideró un margen de seguridad del 20 %, para compensar las posibles pérdidas durante el seguimiento a 6 meses, ya sea por complicaciones, deserciones o migraciones, lo que arrojó un total de 210 personas en tres grupos de 70 individuos.

Los pacientes fueron captados en forma pasiva (es decir ellos consultaron por su propia iniciati-

va al puesto de malaria) entre septiembre de 2003 y septiembre del 2004. El estudio tuvo el aval del comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Cada paciente aceptó participar en el estudio y asistir a los controles durante los 6 meses firmando el consentimiento informado. Los niños no fueron incluidos en el estudio por las contraindicaciones éticas. Los Criterios de inclusión fueron: Hombres o mujeres mayores de 15 años de edad, con infección única por *Plasmodium vivax*, con una parasitemia mínima inicial de 1000 parásitos/ $\mu$ L para el día del ingreso, residentes permanentes en cualquiera de los dos municipios y con una prueba tamiz normal de G6PDH. Los criterios de exclusión fueron: mujeres en embarazo, la presencia de otra enfermedad infecciosa asociada que requiera tratamiento adicional, hipersensibilidad de alguno de los medicamentos antimaláricos, presencia de diarrea o vómito > 5 veces en 24 horas, malnutrición severa, desplazamiento del paciente a otro sitio diferente del estudio, retiro voluntario del paciente del estudio, administración de medicamentos antimaláricos por una tercera persona, signos y síntomas de malaria severa acorde con la OMS (15).

El diagnóstico parasitológico lo hizo un integrante del Grupo Malaria, mediante gota gruesa y extendido de sangre periférica coloreadas con Field y Giemsa respectivamente. El recuento de la parasitemia se hizo contando el número de formas asexuadas en 200 glóbulos blancos según los criterios de OPS. La gota gruesa fue considerada negativa cuando no se encontraron parásitos en 200 campos microscópicos. El médico hizo una evaluación clínica inicial durante los tres primeros días en el puesto de salud y un seguimiento activo durante los días 28, 60 120 y 180 en sus respectivos hogares. Los futuros episodios de malaria fueron confirmados por gota gruesa. El tratamiento de la primera y segunda recurrencia (recaída o reinfección) se hizo con el mismo esquema de tratamiento asignado desde el inicio. Lo anterior permitió evaluar hasta tres recurrencias durante el seguimiento de 5 meses.

Los pacientes que presentaron una tercera recaída se les suministró 15 mg/día por 28 días independiente del esquema de tratamiento inicial.

### **Análisis estadístico**

Los datos fueron analizados usando el programa estadístico SPSS versión 10.0 (SPSS Inc., Chicago IL) Se hizo análisis de varianza (Anova de una vía) para comparar las características socio-demográficas y maláricas de los pacientes en los tres grupos al inicio del estudio (edad, peso, parasitemia, días de evolución, el número de episodios de malaria), la prueba de chi cuadrado se utilizó para comparar la etnia, el sexo, los antecedentes de malaria en los tres tratamientos con primaquina. Se compararon las recurrencias entre los 3 tratamientos por medio del riesgo relativo (RR), la reducción del riesgo absoluto (RAR) y el número necesario a tratar (NNT). Se hizo análisis por protocolo, análisis por intención de tratar (es decir se analizaron todos los pacientes que ingresaron al estudio incluyendo los pacientes que se perdieron durante el seguimiento, estos últimos se analizan como si hubiesen presentado RCA durante el seguimiento independiente del esquema de tratamiento) y análisis por el peor de los casos (es decir se analizaron todos los pacientes que ingresaron al estudio incluyendo los pacientes que se perdieron durante el seguimiento, pero los pacientes perdidos se analizan en el peor escenario posible, o sea los pacientes perdidos del esquema completo se analizan como si hubiesen presentado recurrencias y los pacientes perdidos de los esquemas acortados se analizan como si hubiesen presentado RCA). Se hizo análisis de sobrevida por medio de Kaplan Meyer para determinar el tiempo medio de las recurrencias en cada esquema de tratamiento y el análisis de Long-Rank y Breslov para comparar las curvas de recurrencia. Para el análisis de sobrevida se consideró un caso censurado cuando el individuo no presentó recurrencias o se perdió durante el seguimiento y no censurado cuando presentó una o más recurrencias. Para cada estimador se presentan los Intervalos de

Confianza (IC) del 95 %. A todas las variables cuantitativas se les hizo prueba de normalidad por medio de la prueba de Kolmogorov Smirnov y aquellas variables que no tuvieron distribución normal se analizaron con la prueba no paramétrica de Kruskal y Wallis. Siempre se asumió un nivel de significancia del 5 %.

## **RESULTADOS**

Se evaluaron 210 pacientes (138 y 72) en los municipios de Turbo y El Bagre respectivamente. Setenta y un pacientes en los grupos I y II y 68 en el grupo III. Durante el seguimiento entre los días 28 y 180 se perdieron 19 pacientes (9%) durante el estudio los cuales estaban similarmente distribuidos entre los tres grupos de estudio, los cuales no afectaron los resultados finales. Las características basales de los pacientes se presentan en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el tratamiento (valor  $p > 0.05$ ), es decir, los tres grupos fueron comparables al inicio del estudio. Se trata de pacientes mestizos, masculinos, con promedio de edad de  $30 \pm 13$  años,  $61 \pm 9$  kg de peso corporal; el 37 % de los pacientes tuvo antecedentes de malaria y un promedio  $2.2 \pm 1.9$  episodios de la enfermedad en el último año; un promedio 5 días de evolución de la enfermedad actual, con  $5\,955 \pm 6\,344$  parásitos/ $\mu\text{L}$ . Todos los pacientes presentaron una respuesta clínica y parasitológica adecuada hasta el día 28, incluso para el tercer día de evaluación la desaparición de la parasitemia fue del 97 %.

### **Análisis de los tres esquemas de tratamiento con PQ:**

Aunque las recaídas y reinfecciones no se pueden diferenciar por microscopía durante los seis meses de seguimiento, el grupo III se protegió contra futuros episodios cuando se comparó con los otros grupos con diferencias estadísticamente significativas en la reducción de las recurrencias

comparadas con los grupos I y II. (Ver tabla 2). En general se presentó un 33.3 % de recurrencias (70 pacientes), de estos, 16 pacientes presentaron un segundo episodio predominando entre ellos los pacientes del grupo de 45 mg de PQ, mientras que con 3 recurrencias: dos del grupo

tratado con 45 mg de PQ y uno del grupo de 105 mg de PQ. El esquema con 210 mg de PQ fue el que menor recurrencia presentó 17.6 %, comparado con 45.1 % y 36.6 % de recurrencias para los grupos tratados con 45 y 105 mg de PQ respectivamente (Ver tabla 2).

**Tabla 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON P. VIVAX EN LOS TRES GRUPOS EVALUADOS. SEPTIEMBRE 2003-SEPTIEMBRE 2004\***

Variables	45 mg PQ n=71	105 mg PQ n=71	210 mg PQ n=68	Total N=210	Valor p
Edad	31.0 ± 13.8	30.0 ± 13.4	29.4 ± 11.1	30.1 ± 12.8	0.758
Parasitemia	6174 ± 6538	5423 ± 5075	6161 ± 7297	5955 ± 6344	0.690
Peso (kg)	62.5 ± 9.8	61.5 ± 8.4	60.4 ± 9.0	61.5 ± 9.1	0.416
Días de evolución	4.7 ± 3.2	5.0 ± 4.8	4.8 ± 3.0	4.8 ± 3.7	0.873
Ant. de malaria	27 (37 %)	28 (39 %)	23 (34 %)	78 (37 %)	0.642
Número episodios	2.6 ± 2.4	2.3 ± 1.6	1.8 ± 1.3	2.2 ± 1.9	0.389
Sexo masculino	49 (67 %)	53 (75 %)	40 (59 %)	142 (67 %)	0.140
Etnia (Mestiza)	67 (92 %)	65 (91 %)	63 (93 %)	165 (92 %)	0.957

\*valores promedios y desviación estándar  
PQ = primaquina

**Tabla 2. FRECUENCIA Y PORCENTAJE GENERAL DE RECAÍDAS SEGÚN EL TRATAMIENTO**

Variables	Grupo 1 45 mg PQ	Grupo 2 105 mg PQ	Grupo 3 210 mg PQ	Total
Número de casos	71	71	68	210
Recurrencias	32 (45,1 %)	26 (36,6 %)	12 (17,6 %)	70 (33,3 %)
Respuesta clínica adecuada	33 (46,5 %)	36 (50,7 %)	52 (76,5 %)	121 (57,6 %)
Perdidos	6 (8,5 %)	9 (12,7 %)	4 (5,9 %)	19 (9 %)
Casos censurados	39 (54,9 %)	45 (63,4 %)	56 (82,3 %)	140
Promedio de sobrevida	136	143	168	149
IC 95%	(124, 149)	(130, 156)	(161, 175)	(142, 156)

PQ= primaquina; IC= intervalo de confianza 95% Casos censurados = número de pacientes que se perdieron durante el seguimiento o que no presentaron recurrencias.

El promedio de seguimiento en los 210 pacientes fue de 141 ± 51 días, con una mediana de 180 días para un total de 29 452 pacientes/día y donde el 67 % de los pacientes tuvieron un seguimiento > a 120 días.

El promedio en el número de recurrencias fue de 0.71 ± 0.82, 0.56 ± 0.74 y 0.2 ± 0.44 para los esquemas de tratamiento de 45, 105 y 210 mg de PQ respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas en las recurrencias entre el

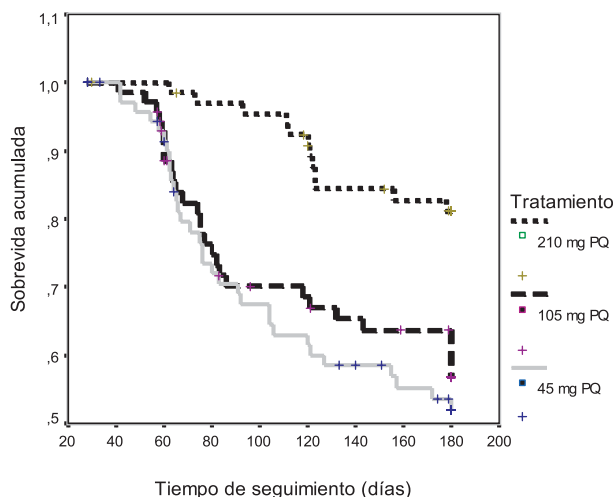
**Tabla 3. ANÁLISIS POR PROTOCOLO DE LOS TRES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CLOROQUINA-PRIMAQUINA EN PACIENTES COLOMBIANOS.**

Análisis por protocolo											
Recurrencias				Recurrencias				Recurrencias			
	Si	No	Total		Si	No	Total		Si	No	Total
<b>210 mg</b>	12	52	64	<b>210 mg</b>	12	52	64	<b>105 mg</b>	26	36	62
<b>45 mg</b>	32	33	65	<b>105 mg</b>	26	36	62	<b>45 mg</b>	32	33	65
RR = 0,38 (0,21 - 0,67)				RR = 0,44 (0,24 ; 0,80)				RR = 0,85 (0,58 ; 1,25)			
RAR = 0.30				RAR = 0.23				RAR = 0.07			
NNT = 4 (3 - 7)				NNT = 5 (3 - 12)				NNT = 14 (5 - 11)			

RR= riesgo Relativo; RAR= reducción absoluta del riesgo, NNT= Número Necesario a Tratar

tratamiento completo frente a los dos tratamientos acortados. El promedio de días sin recurrencias sin discriminar por tratamiento fue de  $91 \pm 38$  días. Al discriminar por tratamiento se muestra una relación directa entre el tratamiento y número promedio de días transcurridos hasta el día de la falla, el cual fue menor para el tratamiento con 45 mg y mayor con el tratamiento completo de 210 mg de PQ. El análisis de sobrevida mediante Kaplan Meier determinó que el tiempo medio de la sobrevida a las recurrencias para cada uno de los esquemas fue de 136 días (124 ; 149); 143 días (130 ; 156) y 168 días (161 ; 175) para los tratamientos con 45, 105 y 210 mg de PQ respectivamente (Ver tabla 2). Las curvas de sobrevida muestran que la mayoría de las recurrencias se presentaron entre los 60 y 120 días y que el riesgo de recurrencia decrece sustancialmente después de los 4 meses. Con las pruebas de Long-Rank o Breslow se compararon las curvas de sobrevida entre los tres tratamientos y se encontró que al menos una de las curvas de sobrevida a las recurrencias es diferente (valor  $p=0.0008$ ) diferencia que la marca la curva del tratamiento con 210 mg respecto a los otros dos esquemas de tratamiento, mientras que entre estos dos últimos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (Ver figura 2).

**Figura 2. CURVA DE SOBREVIDA A LAS RECURRENCIAS POR EL MÉTODO DE KAPLAN-MEIER SEGÚN EL TRATAMIENTO CQ+PQ EN PACIENTES COLOMBIANOS CON *P. vivax***



El análisis por protocolo se presenta en la tabla 3. El número de pérdidas durante el seguimiento del estudio no afectó el resultado final, resultados que se confirman con el análisis por intención de tratar (AIT) y el análisis por el peor de los casos, además con cualquiera de los tres análisis se puede afirmar que estar expuesto al tratamiento completo con 210 mg de PQ es un factor de protección contra las recurrencias de la mala-

ria por *P. vivax*, cuando se comparó frente a las recurrencias de cada uno de los otros dos esquemas acortados, y se puede reducir el riesgo de presentar recurrencias entre un 59% y 62% en un lapso de 180 días después de ingerir el tratamiento completo. El número necesario a tratar NNT muestra que se necesitará tratar entre 3 y 8 pacientes para lograr que al menos uno de ellos no presente recurrencias durante un periodo no mayor a 180 días luego de ingerir el tratamiento completo por 14 días.

## **DISCUSIÓN**

La primaquina ha sido usada para prevenir las recaídas de la malaria por *P. vivax* causada por hipnozoitos a una dosis de 15 mg/día/por 14 días. Este estudio evaluó la eficacia de 2 tratamientos acortados de PQ en dos regiones endémicas de Colombia. La asignación aleatoria de los pacientes a los tres esquemas de tratamiento con PQ garantizó unas condiciones basales similares en los tres grupos, con lo cual se puede decir que las diferencias que se presentaron al final del seguimiento entre los tres esquemas de tratamiento se debe a cantidad de primaquina suministrada en cada grupo.

Todos los pacientes presentaron una respuesta adecuada al tratamiento con CQ+PQ, independiente del esquema de PQ asignado, resultados que muestran una eficacia del 100% en la eliminación de las formas eritrocíticas sexuales como asexuales en los primeros 28 días de seguimiento. Estos resultados concuerdan con otros estudios (5, 11) y contrastan con otros estudios realizados en Suramérica (4, 16-17) los cuales reportaron resistencia a la cloroquina, aunque si tenemos en cuenta los criterios mínimos propuestos por Ruebush y colaboradores (18) para garantizar una verdadera resistencia, los cuales son: una dosis estándar de 1500 mg CQ, administración del tratamiento en forma supervisada, un seguimiento hasta por 28 días y niveles plasmáticos

de CQ superiores a 100 ng/mL en los pacientes que presentaron falla. En nuestro estudio no se presentaron fallas, por lo que no se requiere el cumplimiento del ultimo criterio referido, y solo los estudios realizados por Ruebush y colaboradores (18), y Phillips y colaboradores (17) cumplieron con los requisitos mínimos para reportar una verdadera falla al tratamiento suministrado.

El presente estudio se hizo en una zona endémica para malaria, y como no se hicieron pruebas de genotipificación, quedó la inquietud en diferenciar las recurrencias ocasionadas por una recaída o por una reinfección. Basados en la diferencia en el número de pacientes que presentaron recurrencias de la parasitemia entre el grupo I (46,5%) y el grupo III (17,6%), la disminución del riesgo estimado fue aproximadamente del 30% en el grupo III.

Baird y Hoffman (18) han reportado en zonas tropicales un tiempo corto de aparición de las recurrencias y que esta en un rango entre 2 y 4 meses, mientras que en las regiones subtropicales el tiempo medio de aparición de las recurrencias es mayor. En nuestro estudio, se puede sugerir un patrón corto de acuerdo al tiempo medio de aparición de las recurrencias, las cuales fueron de  $92 \pm 38$  días, y que coinciden con el patrón de aparición de las recaídas tempranas de las cepas circulantes de las zonas tropicales. Además algunos pacientes presentaron entre 2 y 3 recurrencias durante el tiempo de seguimiento.

Varias investigaciones han reportado que subdosis terapéuticas de PQ están asociadas con recaídas de *P. vivax*. (10, 19, 20) En nuestro estudio el peso medio de los pacientes con y sin recurrencias fue similar en cada grupo, con ello se puede decir que el peso no afectó los resultados encontrados en este estudio. Las recaídas producidas después del día 28 pueden indicar una falla de la primaquina para eliminar los hipnozoitos, aunque en este estudio no se midieron los niveles plasmáticos, se garantizó una



administración completa del medicamento, porque a todo paciente se supervisó por 30 minutos que no presentara vómito luego de haber ingerido la dosis correspondiente, además no se encontró ninguna asociación entre la presencia de diarrea al inicio del estudio y la respuesta al tratamiento (11 % para los pacientes con recaídas y 10 % para los pacientes con RCA).

Nuestro estudio contrasta con los resultados obtenidos por Bergonzoli y Rivers <sup>(12)</sup> en un estudio realizado en Costa Rica y Nicaragua en pacientes con malaria por *P. vivax* evaluados por 6 meses y en quienes no encontraron diferencias estadísticamente significativas con varios esquemas de tratamiento CQ+PQ, los autores concluyen que los esquemas con tratamiento acertado CQ+PQ tienen la misma efectividad respecto al esquema estándar 1500 mg CQ + 210 mg de PQ como dosis total. Estos resultados pueden deberse al tipo de cepas que circulan en dicha zona, como también los diferentes grados de endemicidad entre las zonas evaluadas.

Las curvas de sobrevida a las recaídas muestra que el tratamiento convencional con 15 mg diarios de primaquina durante 14 días (210 mg dosis total de primaquina) es significativamente más eficaz que los tratamientos con 45 y 105 mg de PQ para tratar de evitar las recaídas de la malaria por *P. vivax*. Aunque la dosis estándar de PQ (0.25 mg/kg peso/14 días) no evitó el 100 % de las recaídas, se requiere evaluar si una mayor dosis de PQ es necesaria para prevenir las recaídas.

El análisis por protocolo, por intención de tratar y por el peor escenario confirmó que el número de pérdidas durante el seguimiento no afectó los resultados finales obtenidos. Todos los análisis confirman que el tratamiento con 210 mg PQ protege contra las recurrencias durante un lapso de 180 días después de ingerido el tratamiento, en otras palabras este tratamiento reduce el riesgo de recurrencias durante el seguimiento de 180 días.

El NNT muestra que se necesitan tratar entre 4-5 pacientes con 210 mg de PQ para lograr que al

menos uno de ellos no presente recurrencias durante un lapso de 180 días.

Nuestros hallazgos sugieren la falta de eficacia de la PQ en Colombia contra los hipnozoitos, debido a que el tratamiento con 14 días de PQ no evitó todas las recurrencias y que algunas pudieron ser causadas por recaídas. Para futuros estudios se sugiere evaluar esquemas de tratamiento con una dosis total mayor a 210 mg de PQ suministrados por 14 días. Como también se sugiere realizar estudios que garanticen una mejor adherencia al tratamiento con PQ, reduciendo en número de días y manteniendo una dosis mínima de 210 mg.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Patricia Rocha, Nicolás Martínez y Tania Álvarez por su gran ayuda en el trabajo de campo. A la comunidad de los municipios de Turbo y El Bagre por su participación en el estudio.

Entidades financieras: Este estudio fue financiado por la Universidad de Antioquia y la Dirección Seccional de Salud de Antioquia.

## **REFERENCIAS.**

1. Suh KN, Kain KC, Keystone JS,. Malaria. *Cmaj* 2004; 170: 1693-1702.
2. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R,. The neglected burden of Plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 64: 97-106.
3. Carmona J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte I. *Iatreia* 2003; 16: 299-318.
4. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Luzz M, Llinas N, Cedeno N, Dunne M, Berman J. Plasm-

- dium vivax clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65: 90-93.
5. Blair S, Tobón A, Echeverri M, Alvarez G, Carmona J, 2002. Adecuada respuesta clínica y parasitológica de Plasmodium vivax a la cloroquina en Colombia (Turbo, Antioquia). *Infectio.* 2001; 6: 21-26.
  6. WHO. Practical chemotherapy of malaria. Geneva: World Health Organizations. Report series. , 1990; No 805.
  7. Beutler E. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, Diagnosis, Clinical and Genetic Implications. *Am J Clin Pathol.* 1997; 47: 1967.
  8. Baird JK, Rieckmann KH. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? *Trends Parasitol.* 2003; 19: 115-120.
  9. Gogtay N, Garg M, Kadam V, Kamtekar K, Kshirsagar NA. A 5 days primaquine regimen as anti-relapse therapy for Plasmodium vivax. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92: 341.
  10. Abdon NP, Pinto AY, das Silva Rdo S, de Souza JM. [Assessment of the response to reduced treatment schemes for vivax malaria]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34: 343-348.
  11. Bunnag D, Karbwang J, Thanavibul A, Chittamas S, Ratanapongse Y, Chalermrut K, Bangchang KN, Harinasuta T. High dose of primaquine in primaquine resistant vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88: 218-219.
  12. Bergonzoli G, Rivers Cuadra JC. [Therapeutic efficacy of different antimalarial regimens in the Costa Rica-Nicaragua border region]. *Rev Panam Salud Publica.* 2000; 7: 366-370.
  13. Lacharme L, Carmona J, Tobon A, Blair S. Respuesta de P. vivax al esquema terapéutico cloroquina-primaquina en Zaragoza y Turbo, Colombia. *Infectio.* 1998; 2: 90-94.
  14. Lwanga SK, Lameshow S. *Determinación del tamaño muestral en los estudios sanitarios.* Ginebra: Manual práctico. 1991.
  15. WHO. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000; 94 supplement 1.
  16. Alecrim MdG, Alecrim W, Macedo V. Plasmodium vivax resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32: 67-68.
  18. Ruebush TK, 2nd, Zegarra J, Cairo J, Andersen EM, Green M, Pillai DR, Marquino W, Huilca M, Arevalo E, Garcia C, Solary L, Kain KC. Chloroquine-resistant Plasmodium vivax malaria in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2003; 69: 548-552.
  19. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis.* 2004;39: 1336-1345.
  20. Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJ. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65: 471-476.
  21. 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.

