

La primaquina tiene alta eficacia en la quimioprofilaxis primaria simple antipalúdica. Metanálisis

JAIME CARMONA-FONSECA¹

RESUMEN

PROBLEMA: existen informes sobre la capacidad quimioprolifáctica primaria (QP1) antipalúdica de la primaquina (PQ) en humanos, pero no conocemos ningún metanálisis sobre el tema.

PREGUNTAS: ¿Es eficaz la primaquina para prevenir el paludismo en seres humanos? ¿Depende esa eficacia del lugar, la edad de las personas y de la especie de Plasmodium?

METODOLOGÍA: se aplicaron procedimientos recomendados para metanálisis.

RESULTADOS: se incluyeron 4 estudios experimentales de laboratorio (EEL) y 7 estudios clínicos controlados (ECC). Según los EEL, para adultos, la dosis de primaquina apropiada en QP1 es 30 mg/d, tomados desde el día previo a la exposición. Los ECC mostraron protección de 93% entre quienes recibieron primaquina y de 45% entre quienes no la recibieron ($p = 0,0000000$).

CONCLUSIONES: la QP1 con primaquina es altamente eficaz en adultos y niños, es igual frente a Plasmodium falciparum y P. vivax y debe adoptarse como alternativa válida. Faltan evaluaciones sobre la seguridad y la toxicidad en niños.

.....
¹ Grupo Malaria-Universidad de Antioquia
<http://medicina.udea.edu.co/Investigacion/Grupos/malaria/index.htm>
Calle 62 N° 52-59, laboratorio 610. Medellín (Colombia)
Telefax: 210 64 87
jalmeocarmonaf@hotmail.com

Recibido: 06 de junio de 2006
Aceptado: 04 de agosto de 2006

PALABRAS CLAVE

FALCIPARUM
MALARIA
METANÁLISIS
PALUDISMO
PLASMODIUM
PRIMAQUINA
PROFILAXIS PRIMARIA
VIVAX

SUMMARY

HIGH EFFICACY OF PRIMARY CHEMOPROPHYLAXIS WITH PRIMAQUINE. METANALYSIS

BACKGROUND: There are many reports about primaquine as primary chemoprophylactic (1-CP) in humans, but we do not know of any meta-analysis about this subject.

SPECIFIC QUESTIONS: Is primaquine effective to prevent malaria in humans? Does primaquine efficacy to prevent malaria depend on the place, the age of patients, or the *Plasmodium* species?

METHODOLOGY: Procedures recommended for metaanalysis were applied.

RESULTS: Four laboratory experimental studies (LES) in humans and seven clinical controlled studies (CCS) were included. According to LES the adequate primaquine dose as 1-CP for adults is 30 mg/day from the day before exposition and during the time of exposition. According to CCS protection was 93% in people that received primaquine and 45% in those who did not receive it ($p = 0.0000000$).

CONCLUSIONS: Primaquine is highly effective for 1-CP of malaria, its efficacy is similar against both *P. falciparum* and *P. vivax*, it protects adults as well as children and 1-CP with primaquine must be adopted as a valid alternative. Field studies are necessary in order to know the security and toxicity in children younger than eight years.

KEY WORDS

FALCIPARUM
MALARIA
META-ANALYSIS
PALUDISM
PLASMODIUM
PRIMAQUINE
PRIMARY PROPHYLAXIS
VIVAX

INTRODUCCIÓN

LA PREVENCIÓN PRIMARIA (PP) tiene por objetivo reducir o eliminar la incidencia de la infección o enfermedad mediante la acción sobre personas sanas o con alteraciones precursoras.¹ La PP antimalárica tiene entre sus alternativas el uso de medicamentos —por eso se la llama quimioprofilaxis (QP)— dados a sujetos que se exponen al riesgo palúdico o que han sido infectados (inoculados con esporozoítos) pero no tienen manifestaciones clínicas. Se usan drogas con actividad sobre los esporozoítos hemocirculantes o que llegan al hígado, o sobre los trofozoítos que se desarrollan en este órgano, o sobre los merozoítos que salen de él. Esta QP se denomina también prevención causal, porque se ataca la forma causal primaria de la malaria (los esporozoítos) o la for-

ma cuasicausal de la enfermedad (formas asexuales hepáticas). Esta QP primaria (QP1) es prevención primaria, en el sentido de Jenicek y Cléroux.¹

La QP1 se divide, en este escrito, en simple y doble. La QP1 simple consiste en la prevención, mediante medicamentos, de la infección malárica en sujetos expuestos al riesgo palúdico o que recientemente la han adquirido. Se usan drogas con actividad contra esporozoítos, contra formas asexuales hepáticas o contra ambos. La QP1 doble consiste en dar drogas contra gametocitos para eliminarlos y evitar que se transmitan al vector o para evitar que sean infecciosos para el anofelino. Esta QP1 doble se aplica a personas con malaria e implica el corte de la cadena de transmisión y podría considerarse que es prevención secundaria, pero, debido a que los gametocitos no producen enfermedad en el hospedero que los tiene, se prefiere tratarla como QP1 porque se piensa más en la importancia de romper la cadena de transmisión e impedir que otros hospederos se infecten, lo cual es prevención primaria. Esta acomodación descrita está de acuerdo con el enfoque de Jenicek y Cléroux sobre prevención primaria y, en consecuencia, no parece arbitraria, pues la supresión de gametocitos apunta a reducir la incidencia de la enfermedad, que es el meollo del concepto de prevalencia primaria.

La QP1 aquí definida no es sinónimo de lo que algunos llaman “profilaxis terminal” o “profilaxis posexposición”, para describir el suministro de medicamentos antimaláricos a personas que han estado expuestas a paludismo, no han presentado manifestaciones clínicas de la enfermedad y, tan pronto dejan de estar en riesgo (salen de la zona endémica), empiezan a recibir la QP.

Entre las 8-aminoquinolinas (8-AQ), la primaquina (PQ) es la única de uso clínico rutinario, además de que tiene poca pero real acción sobre formas asexuales eritrocitarias y hay sinergismo entre ella y la cloroquina (CQ) o la quinina para prevenir recaídas.

En 2001, la Armada de los Estados Unidos de América y el Walter Reed Army Institute of Research (que en 1988 desarrollaron la mefloquina —WR 149240— y la halofantrina —WR 171669—) trabajaban, con los laboratorios SmithKline Beecham, en la creación de la tafenoquina —WR 238605—, la asociación atovacuona-proguanil AV-PG (Malarone®) y otros medicamentos;² se ha avanzado mucho en el estudio de la tafenoquina para QP1 antimalárica³ y en el de AV-PG.⁴ En marzo de 2005 se anotó que recientemente se habían alcanzado opciones mejores para prevenir la malaria en los viajeros y que la adición de AV-PG para tal objetivo y la recomendación de la PQ para QP1 habían sido avances significativos.³ En diciembre de 2005 se afirmó que AV-PG era un promisorio antimalárico contra *P. falciparum*⁴ y ya fue licenciado como Malarone®.

Las 8-AQ, concretamente la PQ, tienen amplio espectro de acción antiplasmodial,^{5,6} tanto esporonticida como, sobre todo, gametocitocida y contra las formas asexuales hepáticas activas (trofozoítos) y latentes (hipnozoítos).^{5,6} La actividad esporonticida, aunque todavía controvertida, parece ser clara y potente⁷⁻¹³ y algo similar sucede con la gametocitocida.¹³⁻¹⁶

QUIMIOPROFILAXIS CAUSAL O PRIMARIA SIMPLE FRENTE AL PALUDISMO

SE ACTÚA SOBRE ESPOROZOÍTOS o sobre la primera generación de formas asexuales hepáticas. Esta QP1 se aplica en sujetos sin malaria pero real o potencialmente expuestos a picadura de anofelinos, sobre todo en personas no inmunes que residen fuera de zonas endémicas y viajan a ellas ocasional o frecuentemente. Los medicamentos adecuados

para la QP1 simple son las 8-AQ, que tienen el mayor efecto (tres cruces) sobre los esporozoítos, tanto de *P. vivax* como de *P. falciparum*. Una acción igual a la anterior la posee la quinina, mientras que las 4-AQ y las diaminopirimidinas tienen efectos nulo y de una cruz, respectivamente, sobre los esporozoítos de ambas especies.⁶ A pesar de lo anterior, la CQ es la droga recomendada^{13,17,18} para la QP de cualquiera de las cuatro especies de *Plasmodium*, aunque tiene escaso efecto sobre los esporozoítos, mientras la PQ no aparece recomendada.^{13,17,18} Realmente lo que se hace al dar CQ no es QP1 (acción sobre esporozoítos y formas asexuales hepáticas), sino acción sobre la primera generación de formas asexuales circulantes (eritrocitarias). Cabe recordar que es creciente la resistencia de *P. falciparum* a CQ, inclusive en Colombia.¹⁹⁻²¹

La PQ está contraindicada en personas con deficiencia de glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa (G6FD) y en gestantes.^{13,18} Cuando se trata de áreas donde *P. falciparum* tiene resistencia a CQ, hay alternativas como mefloquina, doxiciclina, atovacuona-proguanil (Malarone®)^{17,18} o, menos comúnmente, PQ o proguanil.

FALLA TERAPÉUTICA Y RESISTENCIA A LA PRIMAQUINA

LAS DEFINICIONES DE “resistencia al antimalárico por parte de *Plasmodium*”, específicamente *P. falciparum*, y de “falla terapéutica del tratamiento antimalárico” están formuladas a partir de la respuesta observada a los medicamentos supresivos (esquizonticidas circulantes), como CQ, mefloquina o sulfadoxina-pirimetamina, pero no a partir de drogas como las 8-AQ, específicamente la PQ.²² Los

largos períodos de tratamiento y seguimiento con PQ no son apropiados para evaluar la efectividad de la droga para prevenir las recaídas.²³

Hace al menos un decenio se considera que existe la llamada “resistencia a la PQ” (r-PQ) en varias áreas geográficas, sobre todo en el sureste de Asia y el Pacífico Sur, donde suceden las recaídas precoces y frecuentes de malaria por *P. vivax*. La ocurrencia de recaídas verdaderas (no reinfecciones) después del tratamiento de la malaria *P. vivax* con PQ se toma como el indicador más confiable de r-PQ; sin embargo, hay pocas pruebas de que exista.²⁴⁻²⁷

En abril de 2005 Baird afirmó que la “resistencia (a la PQ) no está completamente entendida (...). La falta de pruebas de la resistencia a PQ por parte de los estadios hepáticos probablemente refleja la pesada carga de la prueba más que la ausencia de resistencia”^{28,29} (traducción libre nuestra).

Los clones de *P. vivax* difieren en su sensibilidad intrínseca a las 8-AQ.³⁰⁻³² Aunque se dice que el aumento de la resistencia a la PQ por parte de este parásito refleja su resistencia no conocida a CQ, actualmente se considera que la recurrencia de la parasitemia *P. vivax* después de 28 días de iniciado el tratamiento antipalúdico representa falla de la PQ más que de la CQ (para establecer esta última hay criterios definidos).³² En seres humanos y en animales, las dosis subterapéuticas de PQ en las infecciones por *P. vivax* producen resistencia únicamente de los estadios eritrocitarios.²⁹

En 2003 se revisó la validez interna de los ensayos terapéuticos antimaláricos que tratan de la emergencia de resistencia *in vivo* (falla terapéutica) por parte de *P. vivax* a las dosis estándar de PQ; los autores concluyen que fueron pocos los estudios que atendieron la necesidad de controlar los determinantes externos de la falla terapéutica o que se preocuparan de comparar los resultados hallados con las tasas de curación históricamente observadas en una región determinada; recomiendan

darle un mayor énfasis a la validez interna y a las limitaciones de los estudios de esta naturaleza.³³

Es indispensable tener en cuenta que la respuesta terapéutica a la CQ, cuando se usa junto con PQ, es difícil de interpretar:

- La resistencia no conocida a la CQ puede crear la falsa conclusión de que la PQ es ineficaz.
- Los niveles de CQ efectivos estándar (> 100 ng/ml¹) persisten en la sangre por un mes y suprimen las recaídas a pesar de la ineficacia de la PQ, llevando a la falsa conclusión de que la PQ es eficaz.³⁴

Se sabe que la PQ es un potente agente de sinergia de la actividad de la CQ contra *P. falciparum* cloroquino-resistente³⁵ y no puede descartarse que lo mismo suceda con *P. vivax*. Las interacciones entre esquizonticidas sanguíneos y PQ para eliminar las formas asexuales hepáticas pueden confundir la interpretación del desenlace de la terapia con PQ, pues hay sinergismo entre CQ o quinina con PQ para prevenir las recaídas de *P. vivax*.^{36,37} En áreas con resistencia a la CQ es difícil distinguir entre recrudescencia y recaída después del tratamiento con CQ o CQ+PQ.

OBJETIVO DE LA REVISIÓN

EJECUTAR UN METANÁLISIS sobre la utilidad de la PQ para prevenir la infección plasmodial, teniendo en cuenta la dosis requerida, el tiempo de administración según el momento de exposición, la protección frente a *P. falciparum* y a *P. vivax*, el tiempo de uso de la QP1, la influencia de la edad de las personas en la protección, las variaciones geográficas de la protección, la toxicidad asociada, todo ello en función de los estudios experimentales

de laboratorio, en seres humanos, y de los estudios clínicos controlados (estudios epidemiológicos de campo).

METODOLOGÍA DEL METANÁLISIS

Diseño del estudio

Se aplicó la metodología sugerida para la revisión sistemática y el metanálisis.³⁸⁻⁴⁶

Preguntas específicas: ¿La PQ es eficaz para prevenir el paludismo? ¿La eficacia de la PQ para prevenir el paludismo depende del lugar donde se usa, de la edad de las personas o de la especie de *Plasmodium*?

“Tratamiento”: la PQ dada por vía oral en cualquier dosis (mg/kg) y esquema (dosis y tiempo de aplicación).

“Efecto” o “punto final”: la aparición de infección palúdica, definida por la presencia de *Plasmodium*, de cualquier especie entre las cuatro que afectan a los seres humanos, acompañada o no de manifestaciones clínicas. El diagnóstico parasitario debió hacerse con gota gruesa (examen microscópico de un extendido de sangre periférica) o con reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sin importar la magnitud (densidad) parasitaria.

Fuentes de información y palabras claves

Se buscó información en las bases de literatura médica Lilacs[1], Scielo[2], PubMed (Medline)[3], Cochrane[4] y Embase[5]. También se buscó la información disponible en revistas encontradas en sitios de Internet, como “Free Medical Journals”[6] e “Intermedicina”[7].

Los datos se sumaron a los hallados en las bibliotecas de Medicina y Salud Pública de la Universidad de Antioquia. Se puso especial empeño

en hallar literatura colombiana y latinoamericana sobre el tema. Se hizo búsqueda de información hasta el 31 de diciembre de 2005.

Para la búsqueda en las bases de literatura referidas se hizo uso de la palabra clave "primaquina" (primaquine), sola o combinada con "prevención" (prevention), "profilaxis" (prophylaxis), "prevención primaria" (primary prevention), "esporozoíto" (esporozoite), "gametocito" (*gametocyte*), "resistencia" (resistance), "actividad" (activity), "metanálisis", "metaanálisis" (metanalysis), "metaanálisis" (meta-analysis) y "revisión" (review, overview), así como la expresión "transmission-blocking activity", asociada a "primaquine".

Idiomas, tipo de estudios

La búsqueda se limitó a los artículos completos en español, portugués, francés e inglés, de cualquier fecha. Se buscaron informes con diseño descriptivo, con diseño experimental de laboratorio con seres humanos (tratar uno o varios grupos de personas con PQ y evaluar la frecuencia de infecciones, con cualquier tiempo de seguimiento) o con diseño de estudio clínico controlado (ECC) (tratar al menos dos grupos de personas, mínimo uno con PQ, y evaluar en condiciones de campo (en área endémica con transmisión activa) la frecuencia de infecciones, con cualquier tiempo de seguimiento y cualquier dosis de PQ). Se excluyeron escritos sobre "presentación de caso". Se buscaron trabajos con niños o con adultos, con hombres o mujeres. No se buscó información con los autores de los artículos.

Criterios de inclusión/exclusión de los artículos; búsqueda y evaluación de los informes

a) Informar con precisión cuál o cuáles grupos de tratamiento usó; b) indicar el tamaño de cada grupo; c) indicar precisamente la dosis de PQ aplicada; d) usar una dosis específica mínima de PQ de 30 mg/d o de 30 mg cada dos días, en adultos, o de 0,5-0,6 mg/kg/d o cada dos días en niños; e) indicar el tiempo de seguimiento (no se exigió un tiempo mínimo de seguimiento); f) indicar el número de infecciones en cada grupo o la proporción de protección en cada uno; g) indicar con claridad y precisión si los sujetos estuvieron en área de transmisión malárica luego de recibir el tratamiento preventivo; g) 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 deficiencia del análisis estadístico, la magnitud de la eficacia del tratamiento para prevenir la malaria. Todas estas características de los artículos se tuvieron en cuenta para presentar los datos y para analizarlos. La búsqueda de informes, la verificación de los criterios de inclusión y la evaluación de cada

- [1] Lilacs Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>
[2] Scielo Scientific Electronic Library Online <http://www.scielo.org/index.php?lang=en>
También se revisaron: SciELO Public Health <http://www.scielosp.org>, SciELO Colombia <http://scielo-co.bvs.br/scielo.php>, SciELO Brasil <http://www.scielo.br/>
[3] PubMed (Medline) Literatura Internacional en Ciencias de la Salud <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
[4] Cochrane The Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.org/index0.htm>
[5] Embase Excerpta Medica Base <http://www.embase.com/>
[6] Free Medical Journals <http://www.freemedicaljournals.com/>
[7] Intermedicina <http://www.intermedicina.com/Revfree.htm>

artículo fueron ejecutadas directa y exclusivamente por el autor de este trabajo.

Análisis estadístico

Para cada estudio y para el conjunto de ellos se calcularon la razón de apuestas (odds ratio) (RA), el riesgo relativo (RR), el intervalo de confianza del 95% (IC95%) para la RA y el RR. La distribución de frecuencia de la incidencia de malaria entre los expuestos y los no expuestos a PQ se analizó mediante una prueba chi cuadrada (X^2) de Mantel-Hanszel (X^2M-H). Siempre se consideró como estadísticamente significativa una probabilidad (p) menor de 0.05, teniendo en cuenta los grados de libertad (gl) asociados.

Para efectuar el metanálisis se usaron los programas "Comprehensive Meta Analysis" ⁴⁵ y "Metaanálisis" ⁴⁶.

RESULTADOS

No encontramos revisiones sistemáticas ni metanálisis sobre el uso de la PQ para QP primaria. En la Colaboración Cochrane hallamos un protocolo (una revisión en desarrollo) sobre el uso de la PQ en prevención secundaria (prevenir las recaídas) en malaria por *P. vivax*,⁴⁷ pero no sobre QP1. Un artículo de 2003, presentado como "artículo de revisión",⁴⁸ trae abundante información sobre los estudios pioneros de 1950-1965 realizados en seres humanos en condiciones de laboratorio y sobre algunos de los estudios epidemiológicos de campo, ejecutados después de 1990 y publicados a partir de 1995. En el "Registro de Ensayos Clínicos Controlados de la Colaboración Cochrane" se hallaron diez ECC con las palabras "primaquine vivax prophylaxis". En Lilacs no se halló ningún estudio descriptivo ni ECC sobre QP1 con PQ.

1. Estudios experimentales de laboratorio, con seres humanos

La tabla N° 1 resume la información pertinente de varios estudios experimentales de laboratorio, con seres humanos, sobre la QP1 (causal) con PQ,⁴⁹⁻⁵² tanto para malaria por *P. vivax* ^{49,51} como por *P. falciparum*.^{50,52} Los estudios tienen grupos pequeños de personas (máximo 10 sujetos) y su objetivo básico es hallar la dosis de PQ y el momento de darla para prevenir la infección.

Malaria por *P. vivax*: Arnold y asociados, en 1954,⁴⁹ plantearon que 30 mg/d de PQ base desde el día anterior a la inoculación con esporozoítos hasta siete días después del reto, tienen eficacia de 100% para evitar la malaria. Según Alving y colaboradores, en 1959, 40 y 60 mg/d de PQ, dados 12 horas antes (12 y 4 horas pre-reto), dan protección de 89%; ninguna otra dosis ni esquema protegió más de 20%.⁵¹ Este trabajo no evaluó la PQ en los días 1 y 2 pos-reto porque ya se conocía la eficacia de la PQ en ellos, con base en la referencia.⁴⁹ Powell y Brewer, en 1967, confirmaron los hallazgos de Arnold y quedó claro el poder protector de la PQ en QP1.⁵²

Paludismo por *P. falciparum*: Arnold y asociados, en 1955, demostraron algo contundente: si los 30 mg de PQ base se dan en las primeras 24 a 72 horas después del inóculo de esporozoítos, hay eficacia de 100%,⁵⁰ pues las formas asexuales hepáticas que en ese momento existen son susceptibles, mientras que las posteriores no lo son.

Conclusiones: 1) Para adultos, 30 mg/d de PQ aplicados desde el día de exposición son adecuados para prevenir la infección por *P. falciparum* o por *P. vivax*, aunque es más seguro tomarlos desde el día anterior; 2) hay protección total si los 30 mg/d se empiezan a más tardar el día 3 pos-reto (tabla N° 2).

Tabla Nº 1
ESTUDIOS EXPERIMENTALES DE LABORATORIO, CON SERES HUMANOS,
SOBRE QUIMIOPROFILAXIS PRIMARIA (CAUSAL) CON PRIMAQUINA

Grupo	Días con PQ (2)	PQ mg/d; Nº/dosis; Dosis total (3)	Plasmodium cepa	Protegidos		Comentario	Referencia; Autor	
				Prot/Exp	%			
n1	(-1,0,1,2 ... 6) los 3 grupos	10 x 8 = 80	P. vivax Cheeson	7/10	70	Sólo 30 mg/d dados desde 1 día antes del reto y hasta 7 días pos-reto protegieron al 100%	49. Arnold et al. 1954; tabla II	
n2		15 x 8 = 120		8/10	80			
n3		30 x 8 = 240		10/10	100			
n4	Ninguno	0		0/10 en c/u	0			
n1	Día 0 + días 1 y 4 c/sem x 4 sem	30 x 8 = 240			10/12	83	30 mg el día 0 y 2 veces/semana por 4 semanas, protegen al 83%.	49; Arnold et al. 1954; tabla III
n2	Ninguno	0		Sin dato; (supuestos 5)	0			
n1	-24 h pre-reto	30 x 6 = 180			Sin dato (supuestos: 5 por grupo)	<20%	Sólo 20 y 30 mg/dosis (dosis total de 120 mg y 160 mg) dados 12 y 4 horas antes del reto) protegieron al 89%. Ninguna otra dosis única ni ningún otro esquema protegieron a más de 20%. (4)	51; Alving et al., 1959
n2	-12 h pre-reto			89				
n3	-4 h pre-reto			89				
n4	Día 3 pos-reto			<20%				
n5	Día 5 pos-reto			<20%				
n6	Día 7 pos-reto			<20%				
n1	(-1,0,1,2,3 ...6)	30 x 8 = 240	P. falciparum P-F-6 Panamá	5/5	100	30 mg/d protegen al 100% dados con cualquiera de los dos esquemas (preferible el más corto).	50; Arnold et al. 1955	
n2	Día 0 + 2 veces/sem por 4 semanas	30 x 8 = 240		9/9	100			
n1	Día 1 pos-reto	10 x 1 = 10		2/10	20	30 mg dados el día 1 o el día 3 posreto protegen al 100% y 90%, en su orden; 15 mg dados el día 3 pos-reto protegen al 90%; los demás esquemas no protegen.		
n2	Día 3 pos-reto	10 x 1 = 10		4/10	40			
n3	Día 5 pos-reto	10 x 1 = 10		0/10	0			
n4	Ninguno	0		0/10	0			
n5	Día 1 pos-reto	15 x 1 = 15		4/10	40			
n6	Día 3 pos-reto	15 x 1 = 15		9/10	90			
n7	Día 5 pos-reto	15 x 1 = 15		0/10	0			
n8	Ninguno	0		0/10	0			
n9	Día 1 pos-reto	30 x 1 = 30		10/10	100			
n10	Día 3 pos-reto	30 x 1 = 30		9/10	90			
n11	Día 5 pos-reto	30 x 1 = 30	1/10	10				
n12	Ninguno	0	0/10	0				
n1	(-1,0,1,2 ... 6)	15 x 8 = 120	P. falciparum JHK Tailandia	3/3	100	Inclusive 15 mg/d protegen al 100% si se dan desde 1 día antes y hasta 6 días después del reto.	52; Powell & Brewer, 1967	
n2		30 x 8 = 240		3/3	100			
n3		Ninguno		0	0/3 en c/u			0

(1) Nombre del grupo.

(2) Día del reto. El esquema usual es de James: la PQ se administra 1 día antes del reto (día -1), el día del reto (día 0) y los días 1 a 6 pos-reto (días 1-6). El signo (-) indica anterioridad. H se refiere a horas, d expresa día.

(3) Dosis de PQ en mg/d; Nº dosis: número de dosis; Dosis total: cantidad total de PQ administrada a cada persona. El trabajo de Alving et al., 1959 (referencia 51), que informa sobre la dosis total de PQ que dio en las 6 aplicaciones, lo que permite calcular los mg/dosis (se supone un peso corporal promedio de 60 kg); en las 24 horas previas (-24, -12 y -4 horas) al reto con esporozoítos aplicó tres veces la PQ y luego lo hizo otras 3 veces (1 vez por día en los días 3, 5 y 7 después del reto).

(4) No evaluó los días 1 y 2 pos-reto, pero ya se conocía la eficacia de la PQ en ellos.

Tabla N° 2
ESTUDIOS EXPERIMENTALES DE LABORATORIO, CON SERES HUMANOS, SOBRE QUIMIOPROFILAXIS
PRIMARIA (CAUSAL) CON PRIMAQUINA. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

n	PQ mg/d; Nº/dosis; Dosis total	Especie cepa	Protec (%)	X2 M-H: p (1)	Referencia: Autor
n1	10 x 8 = 80		70	(n1+n2+n3) vs n4: 42,14; 0,0000000 (n4) vs c/u de otros: p < 0,0077 (n1) vs (n2) o (n3) y (n2) vs (n3) p>0,1	49; Arnold et al. 1954; tabla II
n2	15 x 8 = 120		80		
n3	30 x 8 = 240		100		
n4	0		0		
n1	30 x 8 = 240	P. vivax	83	X2 Fisher 1 cola = 0,0033937	49; Arnold et al. 1954; tabla III
n2	0				
n1	30 x 6 = 180 20 x 6 = 120 10 x 6 = 60	Cheeson	<20	Para 6 grupos: 10,00; gl = 5; 0,07523525 n2+n3 vs Resto: Fisher 1 cola= 0,0004141	51; Alving et al., 1959
n2			89		
n3			89		
n4			<20		
n5			<20		
n6			<20		
n1	30 x 8 = 240	P. falciparum P-F-6 Panamá	100	Grupos n1, n2, n3 con PQ 10 mg: 5,00; gl = 2; 0,08208500	50; Arnold et al. 1955
n2	30 x 8 = 240		100		
n1	10 x 1 = 10		20		
n2	10 x 1 = 10		40		
n3	10 x 1 = 10		0	Grupos n1, n2, n3 con PQ 15 mg: 16,56; gl = 2; 0,00025340	
n4	0		0		
n5	15 x 1 = 15		40		
n6	15 x 1 = 15		90		
n7	15 x 1 = 15		0	Grupos n1, n2, n3 con PQ 30 mg: 21,90; gl = 2; 0,00001756	
n8	0		0		
n9	30 x 1 = 30		100		
n10	30 x 1 = 30		90		
n11	30 x 1 = 30	10	0		
n12	0	0			
n1	15 x 8 = 120	P. falciparum JHK	100	12,00; gl = 2; 0,00247875	52; Powell & Brewer, 1967
n2	30 x 8 = 240		100		
n3	0		0		

(1) X² Mantel-Haenszel, excepto cuando se indique otra.

2. Estudios experimentales de campo (estudios clínicos controlados), con humanos

La segunda fase de estudios sobre la eficacia de la PQ en QP1, adelantada entre 1995 y el presente, despejó toda duda. La componen siete estudios clínicos controlados, publicados entre 1995 y 2001,

donde grupos relativamente grandes, en diversos lugares y ambientes ecoepidemiológicos, se expusieron a las condiciones cotidianas de riesgo malárico (tabla N° 3).⁵³⁻⁵⁹ En seis de los trabajos se usó PQ como único agente de QP1, y en otro⁵⁷ se usó asociada a CQ, con un grupo control que tomó placebo.

Tabla N° 3
ESTUDIOS EXPERIMENTALES DE CAMPO (ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS), CON SERES HUMANOS, SOBRE QUIMIOPROFILAXIS PRIMARIA (CAUSAL) CON PRIMAQUINA

A. Datos generales

Autor (referencia)	Grupo (1)		PQ mg/d (2)	Semanas (3)	% protección (4)	
	Nombre	n			PQ	CQ, Otra o Placebo (6)
Baird et al. 1995 (53)	PQ	45	15 (9)	16	89	
	CQ 5	54				44
Fryauff et al. 1995 (54)	PQ	43	30	50	93	
	Placebo	42				43
	CQ 300	40				47
Weiss et al. 1995 (55)	PQ	32	15 (8)	11	75	
	Placebo	34				0
Soto et al. 1998 (56)	PQ	122	30	16	89	
	Placebo	54				56
Soto et al. 1999 (57)	PQ+CQ (5)	97	30	16	93	
	Placebo	47				45
Baird et al. 2001 (59)	PQ	97	30	20	98	
	Placebo	149				74
Schwartz et al. 1999 (58)	PQ	106	30	2	94	
	Otra (6)	44		4		48
	General (7)	542 PQ + 464 no-PQ	30	Me: 16	Me: 93	Me: 45

(1) Nombre y tamaño (n) del grupo. Estudios con adultos, excepto el de Weiss et al.(con niños (55)).

(2) Cantidad diaria de PQ. En los esquemas que dieron PQ cada 2 días, se divide por 2 lo aplicado.

(3) Semanas de seguimiento

(4) Porcentaje de protección: personas sin malaria/personas expuestas a un tratamiento.

(5) PQ+CQ: toman PQ 30 mg/d más CQ 300 mg/sem.

(6) Otras: mefloquina o doxiciclina.

(7) General: valores para el conjunto de siete estudios. Mediana para dosis de PQ y semanas de seguimiento. La protección mediana de 93% entre quienes recibieron PQ corresponde a 498/542 y 45% entre quienes no recibieron PQ resulta de 241/464.

(8) Son niños de 9-14 años; 15 mg/d son proporcionales a los 30 mg/d que recibe un adulto promedio de 60 kg. Esos 15 mg/kg/d se calculan con 0,5 mg/kg/d.

(9) Recibieron 0,5 mg/kg cada 2 días; son personas de 7 a 59 años de edad (promedio: 20 años); un individuo de 20 años pesa 60 kg aproximadamente, por lo que le corresponde tomar 30 mg cada 2 días, o sea, aproximadamente, 15 mg/d.

(10) Fueron cero sujetos protegidos en grupo Placebo; para los cálculos, se supone 1 persona protegida.

Tabla N° 3 (continuación)

B. Incidencia de malaria entre expuestos y no-expuestos a primaquina, según estudio

Autor; lugar (referencia)	Primaquina		No-Primaquina		n
	Malaria	No-Malaria	Malaria	No-Malaria	
	m+/PQ+	m-/PQ+	m+/PQ+	m-/PQ+	
Baird et al. 1995 Irian (53)	5	40	30	24	99
Fryauff et al. 1995 Irian (54)	3	40	47	35	125
Baird et al. 2001 Irian (59)	2	95	39	110	246
Weiss et al. 1995 Kenia (55)	8	24	34	0	66
Schwartz&Regev Etiopía (58)	6	100	23	21	150
Soto et al. 1998 Colombia (56)	13	109	24	30	176
Soto et al. 1999 Colombia (57)	7	90	26	21	144
Total Malaria	44	498	223	241	1006

(0) m+: malaria, m-: no malaria; PQ+: usuario PQ; PQ-: no usuario PQ

Resumen:

Sin malaria en expuestos a PQ: 498/542 (91,88%); con malaria en expuestos a PQ: 44/542 (8,12%)

Sin malaria en no-expuestos PQ: 241/464 (51,95%); con malaria en no-expuestos PQ: 223/464 (48,06%)

X^2 Mantel-Haenszel= 204,36; $gl=1$; $p=0,0000000$

Riesgo Relativo RR: $91,88 / 51,95 = 1,77$; IC95%: 1,62; 1,94.

Riesgo Atribuible RA: $91,88\% - 8,12\% = 83,76\%$

Fración etiológica o Proporción de RA: $(91,88\% - 8,12\%) / 91,88\% = 0,9116 \rightarrow 91,16\%$

Eficacia protectora: $(1 - (\text{proporción incidencia malaria en PQ} / \text{proporción incidencia malaria no-PQ})) \times 100$

$$= (1 - (0,0812 / 0,4806)) \times 100 = (1 - 0,1689) \times 100 = 0,8311 \times 100 = 83,11\%$$

En general, se dieron 30 mg/d de PQ; y como esquizotónica sanguínea recibieron CQ y, con mucha menor frecuencia, mefloquina, doxiciclina o placebo. Las personas recibieron la QP1 por 2 a 50 semanas (mediana: 16). La protección fue 93% entre quienes recibieron PQ (498/542) y 45% entre quienes no recibieron PQ (241/464) (X^2 M-H= X^2 Mantel-Haenszel= 204,36; $gl=1$; $p=0,0000000$). En resumen, encontraron que:

- a) adultos: 30 mg/d o cada dos días protegen al 89-98%;
- b) niños kenianos (9-14 años): 15 mg/d protegen al 75%, pero no los protegen cuando se dan cada 2 días;

- c) niños kenianos: 15 mg/d durante 11 semanas previnieron las infecciones palúdicas sintomáticas y asintomáticas;
- d) frente a ambas especies la protección es similar;
- e) adultos: 30 mg/d por 50 semanas no generaron efectos tóxicos graves.

El metanálisis de los datos de los estudios permite decir (figura N° 1):

- 1) En los siete estudios, el RR es significativo (siempre $RR > 1,000$ y $p = 0,000$).
- 2) El RR osciló entre 1,327 y 2,179 en los siete estudios. El RR combinado en los siete trabajos

fue de 1,808 ($p = 0,000$) con el modelo de efectos fijos, y de 1,880 ($p = 0,000$) con el modelo efectos aleatorios.

3) La heterogeneidad en el efecto protector de la PQ frente a la infección palúdica es poca en los siete estudios, aunque es claro que el trabajo en los niños se comporta algo diferente.

Tabla N° 4
METANÁLISIS PARA LOS SIETE ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS SOBRE QUIMIOPROFILAXIS PRIMARIA CON PRIMAQUINA VS. NO-PRIMAQUINA (1) (2)

Autor	PQ sola	n total	n1	Tasa 1	n2	Tasa 2	Efecto	p	0,10	1,00	10,00
Baird01	Si	246	97	0,979	149	0,738	1,327	0,000			
Baird95	Si	99	45	0,889	54	0,444	2,000	0,000			
Fryauff95	Si	125	43	0,930	82	0,427	2,179	0,000			
Schwartz99	Si	150	106	0,943	44	0,477	1,977	0,000			
Soto98	Si	176	122	0,893	54	0,556	1,608	0,000			
Soto99	No	144	97	0,928	47	0,447	2,077	0,000			
Weiss95	Si	66	32	0,750	34	0,000	51,970	0,000			
FIJOS. Combinados (7)		1006	542		465		1,808	0,000			
AZAR. Combinados (7)		1006	542		464		1,880	0,000			

no protege si protege

(1) No-primaquina: cloroquina, otro antipalúdico, o placebo.

(2) Las expresiones de la figura corresponden a: Ntotal: número total de sujetos del estudio; N1: sujetos en grupo con PQ; Rate1: proporción de protección (no malaria) en grupo N1; N2: sujetos en grupo no-PQ; Rate2: proporción de protección (no malaria) en grupo N2; Effect: riesgo relativo, es decir el cociente Rate1/Rate2; PValue: valor de probabilidad asociado al valor del riesgo relativo (si $p < 0,05$ se entiende que es estadísticamente significativo); Fixed y Random: modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios; Combined: número estudios combinados para los cuales se presentan los resultados; la escala de valores 0,1 a 10 es logarítmica.

¿Cuál es el efecto protector de la QP1 con PQ sola frente a la QP1 con PQ combinada con CQ u otro antimalárico (mefloquina, doxiciclina)? La comparación de un estudio que usó PQ+CQ con los seis que usaron sólo PQ permite decir que la protección antimalárica dada es similar en los dos grupos (tabla N° 4): el estudio con PQ+CQ⁵⁷ se comporta igual a los otros cinco en adultos y los RR de los dos estudios colombianos (uno PQ vs. placebo y otro PQ+CQ vs. placebo) son muy similares: 1,608 para PQ vs. placebo y 2,077 para el segundo. Ese efecto protector de la PQ asociada a CQ se ajusta completamente al mostrado por los otros estudios, lo que indica que la adición de CQ

no aumenta la protección ofrecida por la PQ, razón por la cual nos parece adecuado incluirlo en esta revisión. Lo anterior permite decir que la adición de CQ a la PQ no aumenta el efecto profiláctico de esta última, contrario a lo que sucede con las recaídas, donde la combinación CQ y PQ es superior al uso de CQ sola para evitarlas.

Adicionalmente se anota que la protección dada por la CQ sola es 44-47% (dos estudios en Irian Jaya, Indonesia^{53,54}) y por mefloquina o doxiciclina es 48% (estudio con israelíes que fueron a Etiopía⁵⁸). La protección dada por los esquizotocidas sanguíneos es menos de la mitad de la producida por la PQ (93%).

La "edad" (adultos vs. niños) no afecta en esencia la capacidad protectora de la PQ, pues aunque el RR en adultos (seis estudios) es 1,60 (modelo de efectos fijos) y en niños (un estudio) es 51,97, ambas medidas son estadísticamente significativas. Ese elevado valor del RR en los niños se debe a que, entre aquellos 34 que no usaron PQ, la incidencia de malaria fue 100%.

La variable "lugar" no modifica el efecto protector de la PQ. En efecto, en África el RR es 2,78 (modelo: efectos fijos), en Colombia es 1,80 y en Irian Jaya es 1,59, siempre significativa (mínimo $p < 0,000$).

DISCUSIÓN

Los **ECC DEMOSTRARON EFICACIA PROTECTORA** de la PQ de 85 a 95%, tanto para *P. falciparum* como para *P. vivax*. Esta utilidad se hace más fuerte al considerar que la CQ presenta, en muchos y crecientes lugares, una elevada proporción de falla terapéutica y de resistencia por parte de *P. falciparum*, lo que la torna inútil para la QP palúdica. Una ventaja comparativa importante de la PQ frente a CQ, mefloquina, tafenoquina y otros antimaláricos radica en que no requiere dosis de carga para lograr niveles protectores ni ser administrada por mucho tiempo luego de cesar la exposición al riesgo malárico (requerido, esto último, para eliminar los parásitos que emergen tardíamente del hígado).⁴⁸ Un aspecto adicional para resaltar es la escasa toxicidad imputable a la PQ observada en todos los trabajos analizados. La PQ 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.⁶⁰ A todo lo anterior debe agregarse su bajo costo.

Los efectos adversos son pocos, leves y pasajeros si se cumplen tres requisitos básicos: tener actividad normal de G6FD, no estar en gestación y tomar la droga con un alimento (nunca con el estómago vacío).^{48,60} Inclusive en niños menores de ocho años la PQ se usa para tratar la malaria por *P. vivax* y evitar las recaídas, siendo bien tolerada y segura.^{48,60} Si la PQ se toma con un alimento, el dolor epigástrico desaparece, inclusive cuando se ingieren dosis altas.^{60,61}

Conviene recordar que el metabolismo de la PQ no está completamente conocido,^{14,48,60} igual que las interacciones farmacocinéticas.^{60,62} Casi todos los antimaláricos son biotransformados por enzimas del complejo citocromo P450 (PQ por 1A2 y 2D6).^{60,63,64}

Declaración de conflictos

El autor: a) no ha tenido ni tiene vínculo o conflicto alguno con empresas productoras o comercializadoras de PQ o de medicamentos antimaláricos; b) esta revisión fue realizada como parte de su trabajo investigativo y fue financiada por la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jenicek M, Cléroux R. Epidemiología: principios, técnicas, aplicaciones. Barcelona: Salvat; 1987.
2. Milhous W. Development of new drugs for chemoprophylaxis of malaria. Bull Soc Path Exotique 2001; 94:149-151.
3. Chen LH, Keystone JS. New strategies for the prevention of malaria in travelers. Infec Dis Clin N Am 2005; 19: 185-210.
4. Patel SN, Kain KC. Atovaquone/proguanil for the prophylaxis and treatment of malaria. Expert Rev Anti-infective Ther 2005; 3: 849-861.

5. Grewal RS. Pharmacology of 8-aminoquinolines. Bull World Health Org 1981; 59: 397-406.
6. Litter M. Compendio de farmacología, 4ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1988: capítulo 51 (Quimioterapia del paludismo y de la toxoplasmosis. Drogas antipalúdicas supresivas y curativas. Drogas activas en la toxoplasmosis): 794-805.
7. Teklehaimanot A, Nguyen-Dinh P, Collins WE, Barber AM, Campbell CC. Evaluation of sporontocidal compounds using *Plasmodium falciparum* gametocytes produced in vitro. Am J Trop Med Hyg 1985; 34: 429-434.
8. Ponsa N, Sattabongkot J, Kittayapong P, Eikarat N, Coleman RE. Transmission-blocking activity of tafenoquine (WR-238605) and artelinic acid against naturally circulating strains of *Plasmodium vivax* in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2003; 69: 542-547.
9. Coleman RE, Nath AK, Schneider I, Song GH, Klein TA, Milhous WK. Prevention of sporogony of *Plasmodium falciparum* and *P. berghei* in *Anopheles stephensi* mosquitoes by transmission-blocking antimalarials. Am J Trop Med Hyg 1994; 50: 646-653.
10. Rastogi M, Pal NL, Sen AB. Gametocytocidal and sporontocidal activity of some standard antimalarials on *P. berghei* (NK 65) infection *M. natalensis*. Indian J Malariol 1989; 26: 9-18.
11. Portela MJ, Moreira R, Valente E, Constantino L, Iley J, Pinto J, et al. Dipeptide derivatives of primaquine as transmission-blocking antimalarials: effect of aliphatic side-chain acylation on the gametocytocidal activity and on the formation of carboxyprimaquine in rat liver homogenates. Pharmacol Res 1999; 16: 949-955.
12. Shao BR, Ye XY. Tissue schizontocidal effect of trifluoroacetyl primaquine in *Plasmodium yoelii* infected mice and *Plasmodium cynomolgi* infected monkeys. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1991; 22: 81-83.
13. López-Antuñano FJ. Is primaquine useful and safe as true exo-erythrocytic meronticidal, hyponociticial and gametocidal antimalarial drugs? Salud Pública México 1999; 41: 410-419.
14. Gogtay NJ, Chogle AR, Sorabjee JS, Marathe SN, Kshirsagar NA. Poor gametocytocidal activity of 45 mg primaquine in chloroquine-treated patients with acute, uncomplicated, *P. falciparum* malaria in Mumbai (Bombay): an issue of public-health importance. Ann Trop Med Parasitol 1999; 93: 813-816.
15. Chomcharn Y, Surathin K, BunnaG D, Sucharit S, Harinasuta T. Effect of a single dose of primaquine on a Thai strain of *Plasmodium falciparum*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1080:11: 408-412.
16. Kaneko A, Kamei K, Suzuki T, Ishii A, Siagian R, Panjaitan W. Gametocytocidal effect of primaquine in a chemotherapeutic malaria control trial in North Sumatra, Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1989; 20: 351-359.
17. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Comité de expertos de la OMS en paludismo. 20 informe, 2000. Ginebra, OMS, 2000. p. 46-47.
18. Kain KC, Shanks GD, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens. Clin Infect Dis 2001; 33: 226-234.
19. Blair S, Lacharme L, Carmona-Fonseca J, Tobón A. Resistencia de *Plasmodium falciparum* a tres fármacos antimaláricos en Turbo (Antioquia, Colombia), 1998. Rev Panam Salud Pública 2001; 9: 23-29.
20. Blair-Trujillo S, Lacharme-Lora L, Carmona-Fonseca J. Resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in Zaragoza (Antioquia, Colombia), 1998. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 401-406.
21. Blair S, Tobón A, Echeverri M, Álvarez G, Carmona-Fonseca J. Adecuada respuesta clínica y parasitológica de *Plasmodium vivax* a la cloroquina en Colombia (Turbo, Antioquia), 2001. Infectio 2002; 6: 21-26.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Assessment and monitoring of antimalarial drugs efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum. Geneva, WHO, 2003. WHO/HTM/RBM/2003.50
23. Baird JK, Rieckmann KH. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? Trends Parasitol 2003; 19: 115-120.

24. Collins WE, Jeffery GM. Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 243-249.
25. 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.
26. 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; 63:393-395.
27. Signorini L, Matteelli A, Castelnuovo F, Castelli F, Oladeji O, Carosi G. Short report: primaquine-tolerant *P. vivax* in an Italian traveler from Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 472-473.
28. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *New Engl J Med* 2005; 1565-1577. Comment in: *New Engl J Med* 2005; 353: 420-422; author reply 420-422.
29. Arnold J, Alving A S, Clayman CB. Induced primaquine resistance in vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1961; 55: 345-350.
30. Cooper WC, Myatt AV, Hernandez T, Jeffrey GM, Coamey GR. Studies on human malaria. XXX. Comparison of primaquine, isopentaquine, SN-3883 and pamaquine as curative agents against sporozoite-induced Chesson strain vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1953; 2: 949-957.
31. Black RH. Malaria in refugees from Indochina as seen in Australia in 1980. *Med J Aust* 1981; 2: 324-325.
32. Whitby M. Drug resistant *Plasmodium vivax* malaria. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 749-752.
33. Duarte EC; Pang L, Fontes CJF. Validade interna de ensaios terapêuticos em malária: análise de estudos de avaliação da emergência de resistência in vivo do *Plasmodium vivax* a doses padronizadas de primaquina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 383-386.
34. Ruebush TK, Zegarra J, Cairo J, Andersen EM, Green M, Pillai DR, et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 548-552.
35. Bray PG, Deed S, Fox E, Kalkanidis M, Mungthin M, Dedy LW, Tilley L. Primaquine synergises the activity of chloroquine against chloroquine-resistant *P. falciparum*. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 1158-1166.
36. Edgcomb JH. Primaquine, SN 13272, a new curative agent in vivax malaria: a preliminary report. *J Natl Malaria Soc* 1950; 9: 285-292.
37. Alving AS, Arnold J, Hockwald RS, Clayman CB, Dern RJ, Beutler E, Flanagan CL. Potentiation of the curative action of primaquine in vivax malaria by quinine and chloroquine. *J Lab Clin Med* 1995; 46: 301-306.
38. Thacker SB. Metaanálisis: un enfoque cuantitativo para la integración de investigaciones. *Bol Of Sanit Panam* 1993; 115: 328-339.
39. Molinero LM. Meta-análisis [sitio de internet]. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión; Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. <http://www.seh-lelha.org/metaanalisis.htm#TOP>. Consulta: 5 mar 2005.
40. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 126:376-380, 1997.
41. Letón-Molina E, Pedromingo-Marino A. Introducción al análisis de datos en meta-análisis. Madrid: Ed. Díaz De Santos; 2001.
42. Rodríguez MA. Entendiendo los diagramas Odds-Ratio de las revisiones sistemáticas. *Rev CES Medicina* 2002; 16: 66-72.
43. Manrique RD. El metaanálisis: consideraciones sobre su aplicación. *Rev CES Medicina* 2002; 16:55-65.

44. CENTRO COCHRANE IBEROAMERICANO. Las revisiones de la literatura científica [sitio en internet]. Curso de Revisiones Sistemáticas. <http://www.cochrane.es/Cursos/RevSys>. Consulta: 13 sep 2005.
45. Borenstein M, Rothstein H. Comprehensive Meta-Analysis 1.0.25. A computer program for research synthesis. Englewood (NJ, USA), Biostat, 1999.
46. Primo J. Metaanálisis. Versión 26-9-2002 [sitio en internet]. CASP España. Unidad de Digestivo, Hospital de Sagunto. <http://www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp>. Consulta: 1 oct 2005.
47. Galappaththy GN, Omari AA. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
48. Baird JK, Fryauff DJ, Hoffmann SL. Primaquine for prevention of malaria in travelers. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1659-1667.
49. Arnold J, Alving AS, Hockwald RS, Clayman CB, Dern RJ, Beutler E, Jeffery GM. The effect of continuous and intermittent primaquine therapy on the relapse rate of Chesson strain vivax malaria. *J Lab Clin Med* 1954; 44: 429-438.
50. Arnold J, alving AS, Hockwald RS, Clayman CB, Dern RJ, Beutler E, et al. The antimalarial action of primaquine against the blood and tissue stages of falciparum malaria (Panama, P-F-6 strain). *J Lab Clin Med* 1955; 46: 391-397.
51. Alving AS, Rucker K, Flanagan CL. Observations of primaquine in the prophylaxis and cure of vivax malaria. In: Proceeding of the 6th International Congress of Tropical Medicine and Malaria 1959; 7: 203-209.
52. Powell RD, Brewer GJ. Effects of pyrimethamine, chlorguanide, and primaquine against exoerythrocytic forms of a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1967; 16: 693-698.
53. Baird JK, Fryauff DJ, Basri H, Bangs MJ, Subianto B, Wiady I, et al. Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 479-84.
54. Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, Sumawinata I, Purnomo, Richie TL, et al. Randomised placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *Lancet* 1995; 346: 1190-1193.
55. Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, Koech D, Hoffman SL. Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil. *J Infect Dis* 1995; 171: 1569-1575. Comentario en: *J Infect Dis* 1996; 173: 275-276.
56. Soto J, Toledo J, Rodriguez M, Sanchez J, Herrera R, Padilla J, et al. Primaquine prophylaxis against malaria in nonimmune Colombian soldiers: efficacy and toxicity. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 241-244. Comentario en: *Ann Intern Med* 1999; 130 (6): 536. Respuesta del autor: *Ann Intern Med* 1999; 130: 536-537.
57. Soto J, Toledo J, Rodriguez M, Sanchez J, Herrera R, Padilla J, Berman J. Double-blind, randomized, placebo-controlled assessment of chloroquine/primaquine prophylaxis for malaria in nonimmune Colombian soldiers. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 199-201.
58. Schwartz E, Regev-Yochay G. Primaquine as prophylaxis for malaria for nonimmune travelers: a comparison with mefloquine and doxycycline. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1502-1506.
59. Baird JK, Lacy MD, Basri H, Barcus MJ, Maguire JD, Bangs MJ, et al. Randomized, parallel placebo-controlled trial of primaquine for malaria prophylaxis in Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1990-1997.
60. Carmona-Fonseca J. Profilaxis primaria con primaquina para el paludismo: revisión. *Anuario Enfermedades Infecciosas (Medellín)* 2005; 2: 51-84.

61. Clayman CB, Arnold J, Hochwald RS, Yount EH, Edgcomb JH, Alving AS. Toxicity of primaquine in CaucasianS. JAMA 1952; 149: 1563-1568.

62. Giau PT, DE Vries PJ. Pharmacokinetic interactions of antimalarial agents. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 343-373.

63. Guzmán V, Carmona-Fonseca J. Citocromo P450 y respuesta terapéutica antimalárica. Rev Panam Salud Publica 2006;19: 9-22.

64. Li XQ, Bjorkman A, Andersson TB, Gustafsson LL, Masimirembwa CM. Identification of human cytochrome P(450)s that metabolise anti-parasitic drugs and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data. Europ J Clin Pharmacol 2003; 59: 429-442.

La Revista Iatreia agradece su apoyo a las siguientes instituciones:

