

¿Cuánta primaquina es necesaria para erradicar los hipnozoitos de *Plasmodium vivax*?

José Muñoz^a, María Velasco^b, David Alonso^{a*}, María Eugenia Valls^c, Manuel Corachán^a y Joaquim Gascón^a

^aSección de Medicina Tropical. Centro de Salud Internacional**. Hospital Clínic. Barcelona. IDIBAPS. Servicios de ^bEnfermedades Infecciosas y ^cMicrobiología y Parasitología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN. La terapia con primaquina es, hasta el momento actual, la única disponible para el tratamiento radical de la malaria por *Plasmodium vivax*. La dosis óptima de primaquina para evitar las recaídas de *P. vivax* es un tema aún en discusión.

CASOS CLÍNICOS. Se describen 3 casos de malaria por *P. vivax* de diferentes áreas geográficas en los que se constató tolerancia a las dosis convencionales de primaquina y en algún caso incluso a dosis elevadas.

COMENTARIO. La tolerancia de *P. vivax* a la primaquina es un problema creciente en la práctica diaria por lo que es necesario reevaluar la dosis necesaria para erradicar los hipnozoitos intrahepáticos de *P. vivax*.

Palabras clave: *Plasmodium vivax*. Primaquina. Hipnozoitos. Malaria. Tafenoquina.

How much primaquine is needed to eradicate *Plasmodium vivax* hypnozoites?

INTRODUCTION. Primaquine is now the only drug available to eradicate *Plasmodium vivax* malaria. The optimal dose of primaquine to prevent relapses of *P. vivax* remains under discussion.

CLINICAL CASES. We describe three cases of *P. vivax* malaria from different geographical areas, in which a tolerance to standard doses of primaquine and, in some cases, to much higher doses has been observed.

COMMENTS. *P. vivax* tolerance to primaquine is an emerging problem in daily practice. Reassessment of the primaquine dose required to eradicate *P. vivax* intrahepatic hypnozoites is needed.

Key words: *Plasmodium vivax*. Primaquine. Hypnozoits. Malaria. Tafenoquine.

Introducción

Desde su introducción en 1950, la primaquina ha mostrado ser un fármaco útil en la prevención de las recidivas de *Plasmodium vivax*¹. La tolerancia de algunas cepas de *P. vivax* a las dosis convencionales de primaquina (15 mg/día durante 14 días)² ha sido descrita ocasionalmente durante los últimos 10 años³. La aparición de resistencias de *P. vivax* a su análogo, la cloroquina, ha sido un fenómeno creciente desde su aparición más tardía en 1989 en Papúa Nueva Guinea⁴. Desde entonces, diversos artículos en la literatura especializada han descrito tolerancia a ambos fármacos en distintas zonas geográficas.

La tolerancia de cepas de *P. vivax* a la primaquina fue descrita inicialmente en Papúa Nueva Guinea y el Suroeste Asiático⁵, para luego ser descrita en otras zonas geográficas como el continente americano. Este hecho sugiere la diseminación geográfica de este fenómeno^{6,7}. Más tarde, se propuso un aumento de la dosis de primaquina para el tratamiento de la fase intrahepática de *P. vivax*⁸. Artículos recientes proponen la administración de 0,5 mg/kg/día de primaquina durante 14 días. Esto constituye el doble de la dosis habitual, en favor de una menor tasa de recidivas y un aceptable perfil de efectos adversos¹.

En este artículo se describen 3 casos de malaria por *P. vivax* tratados en nuestro centro que presentaron recidivas a las dosis convencionales de primaquina. Todos los casos fueron diagnosticados por gota gruesa/extensión sanguínea, todos presentaron concentraciones normales de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, procedían de zonas endémicas de *P. vivax* y ninguno había recibido quimioprofilaxis antipalúdica previa. Todos los pacientes aseguraron el buen cumplimiento del tratamiento.

Descripción de casos

Caso 1. Paciente de 51 años de nacionalidad española que es diagnosticado de malaria por parasitación mixta (*P. vivax*/*P. falciparum*) tras el regreso de un viaje a Colombia de un mes de duración. Se realizó tratamiento con quinina (600 mg cada 8 h durante 7 días) y doxiciclina (100 mg cada 12 h durante 7 días), seguido de primaquina 3 mg/kg dosis total (15 mg/día durante 14 días, peso 75 kg). A los 6 meses presentó nuevo episodio febril por

Correspondencia: Dr. J. Muñoz.
Centro de Salud Internacional. Sección de Medicina Tropical.
Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmunozg@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 11-1-2005; aceptado el 24-2-2005.

*El Dr. D. Alonso está contratado con cargo a fondos de la RICET.

**El Centro de Salud Internacional recibe financiación de RICET y RCESP.

P. vivax. Se trató entonces con cloroquina y primaquina con una dosis total de 6 mg/kg. El paciente presentó 6 meses después nueva crisis palúdica y fue tratado con cloroquina y primaquina, esta vez a 8 mg/kg. No hubo efectos adversos de la medicación ni recidivas tras los 28 meses posteriores en los que el paciente permaneció en España.

Caso 2. Paciente de 36 años de nacionalidad española que presenta episodio de malaria por *P. vivax* a las 24 h del retorno de un viaje a Indonesia de 75 días de duración (islas Nias). Es diagnosticado y tratado con cloroquina a dosis convencionales (25 mg/kg en 3 días) y primaquina 15 mg/kg durante 28 días (dosis total de 6 mg/kg, peso 70 kg), presentando una evolución inicial favorable. En este caso se decidió esta dosis debido a la procedencia geográfica de la cepa de *P. vivax*. Ocho meses más tarde, y sin nuevo antecedente de viaje, presenta nueva crisis febril durante la cual se realiza gota gruesa, que es positiva para *P. vivax*. Se realiza de nuevo tratamiento con cloroquina a las mismas dosis seguido de primaquina 560 mg (8 mg/kg). No se observaron reacciones adversas a la medicación ni recidivas del paludismo durante los 2 años de seguimiento posteriores.

Caso 3. Paciente de 44 años de nacionalidad española que fue diagnosticado de malaria por *P. vivax* 11 días tras el regreso de un viaje a Indonesia de 30 días. Fue tratado con la dosis estándar de cloroquina, y después con primaquina. En este caso también se decidió una dosis total inicial de 6 mg/kg. A los 3 meses sufrió una recidiva y fue tratado con las mismas dosis de cloroquina y con 8 mg/kg de primaquina como dosis total. Una nueva e inesperada crisis palúdica por *P. vivax* fue diagnosticada 4 meses más tarde. Recibió tratamiento con cloroquina y primaquina con dosis total de 9 mg/kg. No se observaron recidivas posteriores, ni efectos adversos con esta dosis.

Discusión

La aparición y diseminación de cepas de *P. vivax* con tolerancia a la primaquina es hoy por hoy un hecho constatado. Aun así, existe cierta dificultad a la hora de definir la frecuencia de este fenómeno, debido a la falta de estudios controlados y a los muchos factores que influyen en la aparición de recidivas de *P. vivax* tras el tratamiento convencional con primaquina (15 mg/día durante 14 días). Un hecho comprobado es la diferencia en la tasa de recidivas entre los estudios con tratamientos supervisados y los que no lo están¹, lo cual pone de manifiesto el cumplimiento como factor de confusión en el análisis de la tolerancia farmacológica por parte de cepas de *P. vivax*. Existen otros factores de confusión, como son la reinfección en zonas endémicas y la presencia de resistencias al tratamiento hematozoario como la cloroquina¹. Estos factores no tuvieron ningún papel en los 3 casos descritos en este artículo.

Uno de los problemas esperados con las elevadas dosis de primaquina es la posibilidad de aparición de efectos adversos. Además de los clásicos problemas gastrointestinales, la primaquina puede provocar hemólisis y puede inducir la formación de metahemoglobina. Este último problema aparece primordialmente en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), por lo que

esta enzima debe ser analizada obligatoriamente antes del inicio del tratamiento con primaquina. Tanto en los artículos en los que se describen estos tratamientos como en nuestra observación personal existe buena tolerancia a las dosis de primaquina más elevadas utilizadas para el tratamiento erradicador de la malaria por *P. vivax* en los pacientes no deficitarios de G6PD¹.

La tafenoquina, una nueva 8-aminoquinilina, está siendo probada para la profilaxis y el tratamiento de la malaria como posible alternativa a la terapia con primaquina. Presenta acción contra las formas intrahepáticas de *P. vivax* similar a la primaquina. Un artículo reciente⁹ muestra los primeros 2 casos de pacientes afectados de malaria por *P. vivax* tratados únicamente con tafenoquina (800 mg/día durante 3 días) con aparente buena respuesta clínica y parasitológica tras un seguimiento de 2 años. Se necesitan futuros estudios con este nuevo fármaco para desvelar cuál es su eficacia real.

Los casos expuestos en el presente artículo provienen de diferentes áreas geográficas, lo cual pone de manifiesto la citada diseminación geográfica del fenómeno de tolerancia¹⁰. La necesidad de utilizar elevadas dosis de primaquina en los 3 casos fue debida a fallos terapéuticos de hasta 8 mg/kg (dosis total) en uno de ellos. Posiblemente para casos que proceden del sureste asiático y América Latina, comenzar con una dosis total de 6 mg/kg reduciría el número de recidivas comparado al tratamiento convencional que en estos momentos consideramos poco satisfactorio. Respecto a la duración del tratamiento, creemos que es más conveniente administrar el tratamiento en 14 días aumentando la dosis diaria en lugar de 28 días para facilitar la adherencia.

Hasta el momento no existen factores de predicción de dichos fracasos previos al inicio del tratamiento. En ciertas zonas del mundo, en especial en el sureste asiático y América Latina, la previsión de un número creciente de fracasos terapéuticos en el tratamiento erradicador de *P. vivax* con las dosis de primaquina convencionales obliga a clínicos y microbiólogos a estar alerta ante este fenómeno, y quizás a reconsiderar la dosis inicial de primaquina recomendada para el tratamiento de la malaria por *P. vivax*⁸.

Bibliografía

- Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1336-45.
- Baird JK, Rieckmann KH. Can primaquine therapy for *vivax* malaria be improved? *Trends Parasitol*. 2003;19:115-20.
- Whitby M. Drug resistant *Plasmodium vivax* malaria. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:749-52.
- Whitby M, Wood G, Veenedaal JR, et al. Chloroquine resistant *Plasmodium vivax*. *Lancet*. 1989;2:1395.
- Ehrman FC, Ellis JM, Young MD. *Plasmodium vivax* Chesson strain. *Science*. 1945;101:377.
- Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of *vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:471-6.
- Gascón J, Gómez JE, Menéndez C, Valls ME, Corachán M. Poor response to primaquine in two cases of *Plasmodium vivax* malaria from Guatemala. *Trop Geogr Med*. 1994;46:32-33.
- Doherty JF, Day JH, Warhurst DC, Chiodini PL. Treatment of *Plasmodium vivax* malaria-time for a change? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:76.
- Nasveld P, Kitchener S. Treatment of acute *vivax* malaria with tafenoquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99:2-5.
- Clyde DF. Treatment of drug-resistant malaria in man. *Bull WHO*. 1974;50:243-49.