

Primaquina, gametocitemia de *Plasmodium falciparum* y bloqueo de transmisión: ineficacia del actual régimen de dosificación

Primaquine, Plasmodium falciparum gameto cytemia and blocking transmission: inefficiency of the current dosing scheme

Jaime Carmona-Fonseca, MD MSc*

Eliana María Arango Flórez, Microbiol MSc**

Resumen

Antecedentes: Los esquizonticidas anti-*Plasmodium falciparum* reducen la gametocitemia, sin erradicarla; por ello, se adiciona primaquina (PQ). Esta se administra al terminar el esquizonticida: día 4; 0,75 mg/kg; dosis única (régimen estándar). Las artemisininas actúan sobre gametocitos inmaduros I-IV de *P. falciparum*; la PQ actúa sobre gametocitos maduros (estadio V). ¿Cuál es la eficacia antigametocitos de la combinación esquizonticida-PQ?

Objetivo: Analizar la eficacia de PQ-régimen estándar contra gametocitos de *P. falciparum*, asociada al esquizonticida. **Metodología:** Revisión sistemática de los artículos hallados en Pubmed y Lilacs. **Resultados y conclusiones:** Ningún esquizonticida elimina totalmente los gametocitos en 6-7 días iniciales de tratamiento. La adición de PQ-régimen estándar tiene potente acción antigametocitos. Ninguna combinación esquizonticida-PQ tiene eficacia total en ese plazo. No conocemos cómo varía la eficacia antigametocitos de PQ dada los días 1 a 3, ni en dosis diferentes a la estándar, ni en múltiples dosis. [Carmona-Fonseca J, Arango EM. Primaquina, gametocitemia de *Plasmodium falciparum* y bloqueo de transmisión: ineficacia del actual régimen de dosificación. MedUNAB 2012; 15:14-21].

Palabras clave: Malaria, *Plasmodium falciparum*, Primaquina, Gametocitos, Bloqueo de transmisión, Colombia.

Introducción

Casi cualquiera de los esquizonticidas actualmente disponibles para tratar la malaria por *Plasmodium falciparum* disminuye la gametocitemia, pero no logra eliminarla completamente en los tres días usuales de tratamiento esquizonticida, lo que plantea la necesidad de adicionar primaquina (PQ), un medicamento con eficacia

Summary

Background: Anti-*Plasmodium falciparum* schizontocides decrease gametocytemia, not eliminate it; by this, he added primaquine (PQ). The PQ is administered after the treatment schizonticide: day 4; 0.75 mg/kg single dose (standard regimen). The artemisinins act on immature gametocytes (stages I-IV) of *P. falciparum*; PQ acts on mature gametocytes (stage V). What is the efficacy of the combination schizonticide-PQ against gametocytes?

Objective: Analyze the effectiveness of PQ-standard regimen against gametocytes of *P. falciparum*, associated with schizonticide. **Methodology:** Systematic review of articles found in PubMed and Lilacs. **Results and conclusions:** No schizonticide completely eliminates the gametocytes in initial treatment 6-7 days. The addition of PQ-standard regimen has potent anti-gametocytes. No combination has efficacy schizonticide-PQ total in that period. We do not know how the efficiency varies anti-gametocytes of PQ given on days 1 to 3, or different from the standard dose or multiple doses. [Carmona-Fonseca J, Arango EM. Primaquine, *Plasmodium falciparum* gametocytemia and blocking transmission: inefficiency of the current dosing scheme. MedUNAB 2012; 15:14-21].

Key words: Malaria, *Plasmodium falciparum*, Primaquine, Gametocytes, Transmission blocking, Colombia.

comprobada contra ella. La PQ usualmente se administra al terminar el tratamiento esquizonticida (día 4), pero se ignora cómo varía su eficacia antigametocitos según la dosificación (momento de administración y dosis). Suministrarla conjuntamente con esquizonticidas potencia el efecto antimalárico sobre formas asexuales; su empleo conjunto no aumenta la toxicidad, por lo que no se justificaría esperar tres días para administrar PQ y aplazar su efecto antigametocitos.

* Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

** Profesora de cátedra, Universidad de Antioquia; Estudiante, Programa de doctorado en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: Dr. Carmona, Grupo Salud y Comunidad César Uribe Piedrahita, Universidad de Antioquia; Carrera 51D # 62-29, oficina 336, Medellín, Colombia. E-mail: jaimecarmonaf@hotmail.com

Artículo recibido: 20 de diciembre de 2011; aceptado: marzo 14 de 2012.

El poder de las artemisininas contra gametocitos inmaduros (estadios I a IV) de *P. falciparum* es indudable y es indudable el poder de la PQ contra gametocitos maduros (estadio V). También está fuera de duda que ni siquiera usando artemisininas y agregándoles PQ en su régimen estándar (0,75 mg/kg, dosis única; el día 4) se logran eliminar totalmente los gametocitos hacia los días 6-7 de iniciado el tratamiento, bien sea evaluado con microscopía de luz (gota gruesa-extendido delgado) o, mucho menos, con técnicas moleculares como RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) o QT-NASBA (amplificación cuantitativa de la secuenciación de ácidos nucleicos en tiempo real). En consecuencia, es evidente la necesidad de investigar este antiguo problema, poco estudiado y con vigencia creciente.

Esta revisión analiza la eficacia parcial del actual régimen de dosificación (tiempo, dosis) de la PQ (0,75 mg/kg, dosis única), aplicada el día 4 para eliminar los gametocitos de *P. falciparum* en un plazo de 3-4 días, y simultáneamente presenta alternativas de investigación para resolver el problema.

Materiales y métodos

Se aplicaron los procedimientos y condiciones usuales de las revisiones sistemáticas para buscar y analizar los artículos. Estas combinaciones de palabras clave orientaron la búsqueda en *Pubmed (Medline)*: *primaquine, gametocyte, falciparum; primaquine, transmission blocking, falciparum; primaquine, gametocytes, transmission blocking*. En *Lilacs*, se buscó primaquina, *falciparum*. La búsqueda se hizo hasta el 30 julio de 2011, en todos los idiomas y diseños de estudios. Se revisaron todos los resúmenes hallados y, a partir de estos, se seleccionaron todos los artículos que daban cuenta del día de aplicación de la PQ. La búsqueda, revisión y lectura de artículos fue realizada por uno de nosotros (JCF); el análisis del artículo fue practicado por ambos autores.

Los dos únicos criterios exigidos para incluir los artículos en el análisis fueron: a) informar en forma inequívoca del día de suministro de la PQ; b) la PQ debió suministrarse en alguno de los días 1, 2 ó 3.

Con la combinación “*primaquine, falciparum*” se captaron 402 referencias en *Pubmed*. Este resultado contuvo todas las referencias de las búsquedas más específicas: *primaquine, gametocyte, falciparum* 30 referencias; *primaquine, transmission blocking, falciparum* 9 referencias; *primaquine, gametocyte, transmission blocking* 3 referencias. En *Lilacs*, con primaquina, *falciparum* se lograron 24 referencias, mientras que no se recuperó ninguna con primaquina, *falciparum*, gametocito ni con primaquina, gametocito. Sólo una de las referencias halladas en *Lilacs* estaba en *Pubmed*. Todos los escritos hallados y que cumplieron los dos criterios de inclusión fueron incorporados en el artículo.

Gametocitos de *Plasmodium falciparum* y el bloqueo de su transmisión

La transmisión de los plasmodios depende de la disponibilidad de gametocitos maduros circulantes; en el caso de *P. falciparum*, estas células se forman tras varios ciclos de proliferación asexual eritrocítica; la gametocitogénesis tarda, en promedio, 8-10 días, tiempo en el cual se forman cinco estadios de gametocitos morfológicamente diferentes (I-V), pero únicamente el estadio V puede infectar al vector anofelino.¹⁻⁴ Los gametocitos han sido poco estudiados.⁵⁻⁶ Todavía no tenemos respuesta a la pregunta fundamental sobre el desarrollo sexual del plasmodio: “¿Qué desencadena la gametocitogénesis?”⁷

Con modelos matemáticos se simularon los datos de vigilancia de 1999-2006 de siete aldeas fronterizas entre Tailandia y Myanmar. En estas poblaciones, la intensidad de la transmisión es muy baja, por lo que la presencia de *P. falciparum* está fuertemente ligada a la malaria importada y a la fracción de los casos no tratados. Un sencillo modelo fue desarrollado para examinar la farmacocinética-farmacodinamia de la PQ, los portadores de gametocitos, y la infectividad. Suponiendo una vida media de 3,6 días para los gametocitos, la duración estimada de la infecciosidad se reduciría 10 días por cada reducción de 10 veces en la densidad de los gametocitos iniciales. La infecciosidad de los gametocitos maduros duraría dos a cuatro semanas y mantendría la transmisión, dependiendo de la densidad parasitaria inicial, pero los gametocitos maduros residuales pueden ser eliminados por la PQ. Debido a la corta vida media de la PQ (\approx 8 horas), es obvio que con la administración dentro de tres días iniciales del ataque agudo, la PQ no estaría presente cuando los gametocitos maduros surgieran ocho días después de la aparición de los parásitos asexuales sanguíneos. Un modelo del momento óptimo de suministro de PQ sugiere que darla ocho días después de iniciado un episodio clínico podría reducir aún más la duración de la infecciosidad en dos a cuatro semanas por debajo, en pocos días.⁸

La principal herramienta actual para el control malárico es dar tratamiento adecuado y oportuno,⁹ con objetivos específicos según la especie de *Plasmodium*. En la malaria por *P. falciparum* el tratamiento debe:

- 1) Eliminar los estadios asexuados eritrocíticos, responsables de signos y síntomas de enfermedad;¹⁰ los antimaláricos que ejecutan tal acción son los esquizontocidas sanguíneos.¹¹
- 2) Bloquear la transmisión del plasmodio al vector, actuando directamente sobre los gametocitos (efecto gametocitocida) o sobre los estadios de desarrollo en el vector (efecto esporontocida).^{9,12}

La importancia de los medicamentos para controlar los gametocitos se incrementa al considerar que los

mecanismos inmunes humanos tras su exposición malárica, en especial los anticuerpos, comúnmente no circulan en esos sujetos (al menos en los niños africanos) y que se requiere el estado de reciente portador de gametocitos para iniciar o reforzar tales respuestas.¹³ Los anticuerpos anti-Pfs230 y Pf48/45 (antígenos específicos de gametocitos) se desarrollan rápido después de tener gametocitos y se relacionan fuertemente con reducción de la transmisión.⁵ Al parecer, aunque los gametocitos son detectados más frecuentemente en niños que en adultos, la proporción de formas asexuales que habrán de transformarse en gametocitos puede aumentar con la edad de las personas.¹⁴

Los esquizonticidas y su efecto antigametocitos de *P. falciparum*

La mayoría de esquizonticidas sanguíneos, como quinolinas [cloroquina (CQ), amodiaquina (AQ), quinina (QN), mefloquina (MQ)], antifolatos (sulfadoxina-pirimetamina (SP), proguanil), y derivados de artemisinina, son activos sobre gametocitos inmaduros, pero sólo las 8-aminoquinolinas, como pamaquina, primaquina (PQ) y sus análogos derivados tafenoquina y bulaquina, tienen efecto directo sobre los gametocitos maduros.^{9, 12, 15, 16}

Las artemisininas (artemisinina y sus derivados como “dosificación estándar” se refiere a recibir PQ en dosis de artesunato (AS) y arteméter (AM)) reducen rápidamente la carga de gametocitos inmaduros secuestrados en el lecho vascular pero carecen de efecto sobre gametocitos maduros circulantes, de tal manera que previenen que lleguen a circulación nuevos gametocitos maduros infectivos, pero no eliminan aquellos presentes en circulación cuando el paciente recibe el tratamiento.^{9, 12, 17-23} Por esto, se debe adicionar PQ para bloquear la transmisión (eliminar o hacer no infectantes para el vector los gametocitos).

Tabla 1. Efecto de la primaquina (PQ) en dosis única 0,75 mg/kg, dada el día 4, sobre la gametocitemia de *P. falciparum*: comparación con otros esquemas de PQ

Sitio	Esquizonticida(s) ^a	PQ= 0 vs PQ= 45 ^b : efecto en gametocitos
Mumbai, India	CQ o CQ-SP	Gametocitos(+) día 29: 27% vs 4%. Reducción: 85% ³⁰
Mumbai, India	QN-Doxiciclina	Día 8: reducción de prevalencia 35% y de densidad 60% ²⁹
India	Varios	PQ= 45 vs 60. Día 8: reducción prevalencia 55% vs 90% ¹⁶
Myanmar	AS-AQ, AS-MQ, AM-LF, ———	Gametocitos día 8: 27% vs 4% Gametocitos día 42: 65,5* vs 5,5 →12 veces (*personas-semana con gametocitos por 1.000 personas-semana de seguimiento) ³³
Tailandia	MQ-SP, MQ-SP-PQ	Tiempo de eliminación de gametocitos: 21,9±4,4 días vs 7±2,7 días (p<0,01) ³²
Sumatra, Indonesia	SP, SP-PQ	Día 8: redujo prevalencia 61% y redujo y densidad ³¹
Colombia	AS-MQ, AS-MQ-PQ	Día 8: redujo prevalencia 50% y densidad 94% ³⁴

^a CQ cloroquina, SP sulfadoxina-pirimetamina, QN quinina, AS-AQ artesunato-amodiaquina, AS-MQ artesunato-mefloquina, AM-LF arteméter-lumefantrina, MQ-SP mefloquina-sulfadoxina-pirimetamina.

^b 0,75 mg/kg en dosis única equivale a 45 mg para adulto.

Los estudios de actividad gametocitocida *in vitro* son pocos. Un informe de 2009 anunció el efecto de ocho antimaláricos (cloroquina, quinina, atovacuona, artemisinina, mefloquina, primaquina, piperquina, pironaridina) sobre la producción *in vitro* (cultivo) de gametocitos. La exposición antimalárica aumentó los gametocitos. Aunque se redujo la viabilidad de gametocitos maduros y la reducción fue dependiente de la dosis, ninguna droga, incluida PQ, redujo el número de gametocitos en grado estadísticamente significativo. Según los autores, los gametocitos de estadio final V son refractarios a todas esas drogas examinadas.²⁴ A propósito de la viabilidad gametocitaria, se ha informado de una nueva y prometedora técnica para evaluarla, asunto que ha sido difícil; se trata del uso de “*alarBlue*”, un indicador fluorescente de óxidorreducción.²⁵

La primaquina y su efecto antimetocitos de *P. falciparum*

Acción gametocitocida de la primaquina en dosificación estándar. La PQ tiene actividad contra hipnozoítos de *P. vivax* y *P. ovale* y contra gametocitos maduros de *P. falciparum*.^{26, 27} En voluntarios, la PQ acelera la desaparición de gametocitos y reduce fuertemente su capacidad de infectar al vector.^{9, 28} La expresión “dosificación estándar” se refiere a recibir PQ en dosis de 0,75 mg/kg, una sola vez (dosis única), el día 4 (a las 72 horas de haber iniciado el tratamiento esquizonticida y, generalmente, 24 horas después de haber terminado este).

Algunos datos sobre esa dosificación se reúnen en la tabla 1^{16, 29-34}. Se impone concluir que la acción gametocitocida de la PQ es indudable pero su efecto y el del esquizonticida no logran eliminar totalmente los gametocitos en un plazo de 7-8 días contados desde el comienzo del tratamiento.

Acción gametocitocida submicroscópica. Cuando el examen para detectar los gametocitos no es la gota gruesa sino pruebas moleculares como QT-NASBA o la RT-PCR, el problema de la presencia de gametocitos postratamiento exitoso de la enfermedad (con esquizonticidas), aparece más complejo, porque el tiempo de circulación/portador de gametocitos (TPG) promedio pasa de 4,6-6,5 días a 55 días (intervalo de confianza de 95% (IC95% 28,7-107,7) si el tratamiento no incluye derivados de artemisinina y a 13,4 días (IC95% 10,2-17,5) si los incluye. Adicionar PQ a las artemisininas produce reducción adicional de cuatro veces el TPG.⁵⁻³⁵ La adición de PQ a los esquizonticidas incluso disminuye la gametocitemia submicroscópica^{20, 33, 35, 36} y ese efecto se mantiene aún con cepas de *P. falciparum* multirresistentes a esquizonticidas.²⁶ En todo caso, la gametocitemia detectada con microscopía es sólo una parte de la detectada con procedimientos moleculares.

Un informe de Sudán (África) sobre el efecto de AS-SP con y sin PQ en la parasitemia asexual y sexual submicroscópicas (detectadas, entonces, con PCR y RT-PCR, respectivamente) crea cierta confusión, porque ellos hallaron que la adición de PQ el día 4 (0,75 mg/kg, dosis única) potencia la eliminación de formas asexuales en esas personas, pero no ayuda a eliminar gametocitos: el día 3, nadie tenía gametocitos en el grupo con AS-SP o con AS-SP-PQ; el día 7 los presentaron 6,5% de AS-SP y 8,3% del AS-SP-PQ; el día 14 se hallaron en 4,4% del grupo sin PQ y en 6,4% del grupo con PQ.²⁶

La cantidad de gametocitos postratamiento y la transmisión plasmodial. En teoría, un par de células, una macho y otra hembra, son suficientes, pero se ignora cómo opera ese mínimo en condiciones naturales. En 3.174 pacientes con malaria por *P. falciparum* no complicada, reunidos en seis estudios de medicamentos antimaláricos efectuados en Gambia y Kenia, las artemisininas redujeron significativamente la capacidad de infectar de cada paciente, en comparación con tratamientos sin artemisininas. El tratamiento rápido de los casos antes de que la gametocitemia esté bien desarrollada puede aumentar el impacto de las artemisininas en la transmisión. La gametocitemia submicroscópica redujo las estimaciones del impacto de las artemisininas en un entorno de alta transmisión, como Kenia, pero no en otro de menor transmisión, como Gambia.³⁷ En 873 niños sintomáticos de Kenia, la gametocitemia submicroscópica de *P. falciparum* postratamiento con SP o con SP-artesunato fue 2,8 veces más alta con QT-NASBA que con microscopía.³⁸ En una zona de transmisión estacional en Burkina Faso (África), el estado de portador de gametocitos submicroscópicos es común y contribuye sustancialmente al reservorio de infecciosas humanas, razón por la cual debe ser considerado al realizar intervenciones que tienen como objetivo reducir la transmisión malárica.³⁹

La capacidad infectiva gametocitaria postratamiento

esquizonticida. Los gametocitos de *P. falciparum* que persisten postratamiento con artemisinina o mefloquina conservan la infectividad, aunque reducida: la artemisinina la reduce pero no la elimina totalmente ni siquiera el día 21; la mefloquina la eliminó a partir del día 14; la combinación mefloquina-PQ la eliminó desde el día 4.⁴⁰ En Tailandia, una dosis única de PQ de 45 mg en adultos (0,75 mg/kg) ha sido eficaz para reducir fuertemente a los 3,5 días la cantidad de gametocitos y para eliminar la infectividad de ellos en personas con *P. falciparum* posiblemente resistente a cloroquina.⁴¹

El problema del momento de dar la primaquina

Dosificación rutinaria de la PQ. La dosificación de un medicamento tiene, al menos, dos componentes esenciales: la cantidad de droga según el peso corporal y el tiempo de darlo. Si un esquema de “tratamiento adecuado” para la malaria por *P. falciparum* es aquel que elimina la parasitemia asexual y, así, los síntomas-signos (eficacia terapéutica) y, además, elimina los gametocitos inmaduros y maduros y, entonces, afecta el desarrollo esporogónico en el vector (bloqueo de transmisión),⁴² puede plantearse que un esquema de “tratamiento ideal” es aquel tratamiento adecuado que elimina la enfermedad y los gametocitos en los tres días iniciales del tratamiento, porque así se controla la posibilidad de que el paciente no tome la PQ el día 4, al seguir el calendario estándar (esquizonticida los tres primeros días y PQ el día 4. Según esto, ahora no se tiene un tratamiento ideal. Es necesario investigar hasta dónde esto depende de la actual dosificación (tiempo, dosis) de la PQ. Podría plantearse que si se suministra desde el día 1, con el esquizonticida, el efecto se apreciaría más pronto que si se da posteriormente.

Se esperaría que el uso de artemisininas (efecto sobre gametocitos inmaduros) asociadas a PQ (efecto sobre gametocitos maduros) debiera eliminar por completo los gametocitos de *P. falciparum* en un plazo muy corto, como 3 días, pero eso no sucede cuando la PQ se usa con la dosificación estándar (0,75 mg/kg, dosis única, el día 4³⁴ ni cuando se da el día 2 en la misma dosis (0,75 mg/kg, dosis única).⁴³ Suministrar la PQ conjuntamente con esquizonticidas potencia el efecto antimalárico sobre formas asexuales⁴⁴⁻⁵⁰ y el uso conjunto no aumenta los efectos tóxicos.⁵¹⁻⁵² Por tanto, no se justificaría esperar tres días para administrar la PQ y aplazar su efecto gametocitocida. Las guías antimaláricas 2006 y 2010 de OMS abordan insuficientemente el uso de PQ como gametocitocida, recomiendan una dosis única de 0,75 mg/kg,^{9, 53} pero no dicen nada sobre cuál día administrarla.

PQ en dosis única estándar (0,75 mg/kg) dada el día 1 o el día 3. Hallamos un informe, en Java Central, Indonesia,

donde usaron CQ, CQ-SP, CQ-SP más PQ el día 1 y CQ-SP más PQ el día 3; la PQ se usó siempre en dosis única de 0,75 mg/kg).⁴⁸ El día 4, la prevalencia de gametocitos fue 4% con CQ, 23% con CQ-SP, 11% con CQ-SP-PQ el día 1, y 14% con CQ-SP-PQ el día 3. La diferencia en la prevalencia gametocitaria entre grupos con PQ (día 1 vs día 3), medida el día 4, no fue significativa, pero si lo fue el día 7 (día 1: 7%, día 3: 0%).

PQ en dosis estándar el día 2. En pacientes colombianos tratados con AQ-SP, sin PQ, los gametocitos aumentaron progresivamente hasta el día 8, mientras que en aquellos con AQ-SP más PQ dada el día 2, la densidad de gametocitos disminuyó en los días 4 y 8. En los grupos tratados con AS-MQ y AS-MQ-PQ, tanto la densidad como la prevalencia gametocitaria mostraron descenso progresivo desde el día 1 hasta el día 8, pero nunca llegó a cero, y no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) ni en la prevalencia ni en la densidad gametocitaria en ninguno de los días 1, 4 y 8.⁴³

PQ en dosis estándar el día 2 versus el día 4. Dos estudios en Colombia han usado AS-MQ como esquizonticida y han comparado el efecto de la PQ sobre la gametocitemia; ambos trataron los pacientes con malaria no complicada con AS-MQ o con AS-MQ-PQ; ambos usaron la dosis única estándar de PQ (0,75 mg/kg) y ambos midieron la prevalencia de gametocitos el día 4: a) uno dio PQ el día 2 y halló que el día 4 los gametocitos estaban presentes en 30% de los pacientes con AS-MQ y en 16% de aquellos con AS-MQ-PQ, sin diferencia estadísticamente significativa⁴³; b) el otro dio PQ el día 4 y encontró que estaban presentes en 8% de los pacientes de cada grupo (AS-MQ y AS-MQ-PQ), sin ninguna diferencia entre grupos.³⁴

PQ en dosis múltiples. La rutina ha sido dar dosis única para controlar los gametocitos de *P. falciparum*, pero hallamos dos informes sobre dosis múltiples.

Dosis diarias 'bajas' por 7 días, con dosis total mayor que la estándar (más de 45 mg). En Tailandia, se compararon 6 grupos: quinina (QN), QN-tetraciclina (QN-T), QN-PQ 0,25 mg/kg, QN-PQ 0,50 mg/kg, artesunato (AS) y AS-PQ 0,50 mg/kg, pero la PQ se dio por 7 días (desde día 1 hasta día 7), pues las monoterapias esquizonticidas con QN y con AS se usan por 7 días. Para un peso corporal de 60 kg, las dosis diarias de PQ fueron 15 y 30 mg, en ese orden, y las dosis totales fueron 105 y 210 mg. El tiempo de portador de gametocitos (TPG) (duración de gametocitemia), medido en horas-persona (medianas), mostró esto: adicionar PQ a QN, QN-T o AS produjo reducción estadísticamente significativa del TPG (OR 0,42; IC85% OR 0,20 a 0,83; $p = 0,009$). Al usar QN, el tiempo de eliminación de gametocitos (TEG) fue estadísticamente diferente entre regímenes de PQ: bajo 48 horas; alto 87 horas. El TEG entre AS (138 h) y QN (216 h) fue estadísticamente diferente. El TEG entre AS y AS-PQ 0,50 mg (73 h) también fue estadísticamente

diferente.⁴⁹

Dosis estándar los días 1 y 15. En Tailandia, una sola dosis de PQ (0,5-0,75 mg/kg) al final del tratamiento con artemisininas, como esquizonticidas, puede matar sólo gametocitos maduros (si existen), pero no pueden matar gametocitos jóvenes (si existen). Las restantes formas asexuales y los gametocitos jóvenes secuestrados que quedan después de la finalización del esquizonticida pueden convertirse en gametocitos maduros al cabo de 7-15 días.

Algunos pacientes tienen la primera aparición de gametocitemia luego de 4-8/días después de terminar el esquizonticida. Por tanto, dosis adicionales de PQ (0,5 a 0,75 mg/kg) administrada 15 a 18 días después o simultáneamente con tratamiento de artemisininas por 3 días o dadas 15 a 22 días después o simultáneamente con tratamiento de artemisininas en monoterapia por 7 días (que no debe usarse, según las pautas actuales), respectivamente, pueden ser beneficiosas para eliminar los restantes gametocitos maduros y contribuir así a la interrupción de la transmisión de *P. falciparum*, lo que sería más efectivo que dar una dosis única de PQ justo después de terminar el tratamiento con artemisininas.^{22,23}

Ya anotamos que aunque este planteamiento puede ser teóricamente válido, tiene el grave inconveniente de que se trata de dar medicamentos a pacientes que, en ese día de las dosis repetidas, ya están asintomáticos y, casi seguramente, curados de la malaria; es decir, han eliminado los síntomas y signos y las formas asexuales que causan aquellos, razón por la cual es muy probable que no tomen esas dosis adicionales de PQ.

Datos de Colombia, India y Tailandia sobre el efecto de la PQ en la gametocitemia de *P. falciparum*, según el momento de suministro y la dosis única usada

Los datos de India señalan que el uso de PQ el día 4 es diferente según la dosis única usada: 0,75 mg/kg versus 1 mg/kg, con reducciones de prevalencia de 55% y 90%, respectivamente, medida el día 8, es decir que ese día 8 un total de 45% y 10% de los pacientes tenían gametocitos.¹⁶ Al reunir los datos colombianos con los de India y Tailandia,^{16,29,34,43,48} se tiene, en resumen, un efecto de la PQ sobre la prevalencia de gametocitos (porcentaje), según dosis única usada y momento de suministro de ella (día). Debe anotarse que los esquizonticidas empleados en Colombia y en India fueron diferentes: CQ, CQ-SP, quinina-doxiciclina en India, CQ-SP en Tailandia y AS-MQ en Colombia. En esos datos colombianos, los valores extremos de prevalencia de gametocitos el día 4 fueron 30% (no recibió PQ) y 8% (recibió PQ en dosis única de 0,75 mg/kg). El cambio de prevalencia de gametocitos entre los días 4 y 8 fue poco en los dos estudios

colombianos, tanto si se usó o no se usó PQ.

Evaluación del efecto del tratamiento antimalárico sobre la gametocitemia de *P. falciparum* en América y Colombia

En América son pocos los estudios que han evaluado el efecto del tratamiento antimalárico sobre la gametocitemia. En Colombia, en 2002 y 2004, se publicaron sendos trabajos que compararon la prevalencia de la gametocitemia en pacientes tratados con CQ, SP o la combinación de ambos medicamentos, pero siempre sin usar PQ, y no hallaron diferencias entre esos esquizonticidas y su efecto sobre la gametocitemia.^{54, 55} En 2008, se comparó la gametocitemia postratamiento con los esquemas AQ-SP, AQ-AS y AS-SP (sin usar PQ)¹⁸ y se encontró que aunque los esquemas con AS mantenían más baja la gametocitemia, aún el día 8 después de iniciado el tratamiento se encontraban gametocitos en los tres tratamientos, lo que sugiere la necesidad de adicionar PQ para prevenir la transmisión, inclusive cuando se usan derivados de artemisinina.

En Colombia, en pacientes tratados sólo con esquizonticida (cloroquina, amodiaquina, mefloquina, sulfadoxina-pirimetamina, cloroquina- sulfadoxina-pirimetamina, amodiaquina- sulfadoxina-pirimetamina, mefloquina-sulfadoxina-pirimetamina, o artesunato-sulfadoxina-pirimetamina), los gametocitos estaban en 17% de 487 pacientes antes del tratamiento (día 1); postratamiento la gametocitemia fue 23% el día 2, 33% día 3, 43% día 4, 65% día 7, 64% día 14, 51% día 21, y 15% día 28. Antes del tratamiento, hubo 78±421 (promedio±desviación estándar; mínimo 0 y máximo 7.600). No hubo ninguna diferencia significativa en el comportamiento de la gametocitemia (prevalencia o densidad) entre esquizonticidas.⁵⁶

Un informe colombiano de 2009 evaluó los esquemas AS-MQ y AS-MQ-PQ y usó gota gruesa para evaluar la parasitemia; la PQ fue administrada el día 4 de iniciado el tratamiento, es decir al día siguiente de terminadas las tres dosis de los esquizonticidas; ellos encontraron que los pacientes que no recibieron PQ eliminaron completamente los gametocitos el día 21 después de iniciado el tratamiento, mientras que aquellos con PQ fueron negativos para gametocitos el día 14, una semana antes que el otro grupo; la presencia de gametocitos el día 4 se halló en 22% de los pacientes sin PQ y en 8% de aquellos con PQ, pero sin diferencia significativa.³⁴

Otro estudio en Colombia evaluó la utilidad de dar la dosis estándar de PQ (0,75 mg/kg dosis única) el día 2 de tratamiento y no halló ninguna diferencia significativa comparando AS-MQ con AS-MQ-PQ: 30% de los pacientes con AS-MQ tenían gametocitos el día 4, frente a 16% de aquellos con AS-MQ-PQ, sin diferencia significativa. De igual manera, el día 4 la cantidad de gametocitos fue de 31,3±85,2 en el grupo con AS-MQ y de 16,8± 44,9 en el grupo AS-MQ-PQ, sin diferencia

significativa.⁴³

Conclusiones

Las artemisininas causan la disminución más rápida de gametocitos inmaduros, pero no logran eliminarlos completamente hacia el día 6-7 de iniciado el tratamiento, por lo cual siempre debe agregarse PQ a los esquizonticidas. La PQ administrada el día 4, en dosis única de 0,75 mg/kg, tiene potente acción sobre gametocitos maduros pero su eficacia medida el día 6-7 de comenzado el tratamiento tampoco es completa. No se conoce cómo varía la eficacia antigametocitos de la PQ dada en los días 1 a 3, ni en dosis diferentes a la estándar, ni en múltiples dosis. Se requiere investigar problemas como cuál es el momento más adecuado para dar la PQ; cuál es la dosis más apropiada para suministrar como dosis única; cuál es la dosis más apropiada para suministrar en dos o tres fracciones, asociada cada una a esquizonticida.

Conflictos de Interés

Ninguno para manifestar.

Financiación

Colciencias (Código 111540820495, Contrato: 238-2007; Código 111549326134, Contrato 611-2009); Universidad de Antioquia.

Referencias

1. Alano P. *Plasmodium falciparum* gametocytes: still many secrets of a hidden life. *Mol Microbiol* 2007; 66: 291-302.
2. Carter R, Graves P Gametocytes. In: Wernsdorfer W, McGregor S (ed). *Malaria. Principles and practice of malariology*. Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 1988. Vol 1:253-99.
3. Fujioka H, Aikawa M. The malaria parasite and its life-cycle. In: Wahlgren M, Perlmann P (ed). *Malaria molecular and clinical aspects*. Amsterdam: Editorial Harwood Academic Publishers, 1999:21-36.
4. Talman A, Dormarle O, McKenzie F, Ariey F, Robert V. Gametocytogenesis: the puberty of *Plasmodium falciparum*. *Malar J* 2004; 14(3):24.
5. Bousema T, Roeffen W, Meijerink H, Mwerinde H, Mwakalinga S, van Gemert G, et al. The dynamics of naturally acquired immune responses to *Plasmodium falciparum* sexual stage antigens Pfs230 & Pfs48/45 in a low endemic area in Tanzania. *PLoS One* 2010-a; 5(11): e14114.
6. Contreras-Ochoa C, Ramsey J. Gametocitos de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*: etapas relegadas en el desarrollo de vacunas. *Salud Publ México* 2004; 46: 64-70.
7. Baker D. Malaria gametocytogenesis. *Mol Biochem Parasitol* 2010; 172: 57-85.
8. Lawpoolsri S, Klein E, Singhasivanon P, Yimsamran S, Thanayanich N, Maneeboonyang W, et al. Optimally

- timing primaquine treatment to reduce *Plasmodium falciparum* transmission in low endemicity Thai-Myanmar border populations. *Malar J* 2009; 8: 159.
9. WHO Guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108. Geneva: World Health Organization, 2006.
 10. Tuteja R. Malaria: an overview. *FEBS Journal* 2007; 274:4670-9.
 11. WHO. The use of antimalarial drugs. WHO/CDS/RBM/2001.33. Geneva: World Health Organization, 2001.
 12. Butcher G. Antimalarial drugs and the mosquito transmission of plasmodium. *Int J Parasitol* 1997; 27: 975-87.
 13. Bousema T, Sutherland C, Churcher T, Mulder B, Gouagna L, Riley E, *et al.* Human immune responses that reduce the transmission of *Plasmodium falciparum* in African populations. *Int J Parasitol* 2011-b; 41: 293-300.
 14. Ouédraogo A, Bousema T, de Vlas S, Cuzin-Ouattara N, Verhave J, Drakeley C, *et al.* The plasticity of *Plasmodium falciparum* gametocytaemia in relation to age in Burkina Faso. *Malar J* 2010; 9:281.
 15. Gogtay N, Kamtekar K, Dalvi S, Mehta S, Chogle A, Aigal U, *et al.* A randomized, parallel study of the safety and efficacy of 45 mg primaquine versus 75 mg bulaquine as gametocytocidal agents in adults with blood schizonticide-responsive uncomplicated falciparum malaria [ISCRN50134587]. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 16.
 16. Kshirsagar N. Malaria: anti malarial resistance and policy ramifications and challenges. *J Postgrad Med* 2006; 52: 291-293.
 17. Bukirwa H, Critchley J. Sulfadoxine-pyrimethamine plus artesunate versus sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Sys Rev* 2006; 25:CD004966.
 18. Carmona J, Arango E, Blair S. Gametocitemia en malaria por *Plasmodium falciparum* tratada con amodiaquina o artesunato. *Iatreia* 2008; 18: 5-26.
 19. Osorio L, Gonzalez I, Olliaro P, Taylor W. Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia. *Malar J* 2007; 6:25.
 20. Shekalaghe S, Drakeley C, Gosling R, Ndaro A, van Meegeren M, Enevold A, *et al.* Primaquine clears submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. *PLoS One* 2007; 2(10):e1023.
 21. Tangpukdee N, Krudsood S, Srivilairit S, Phophak N, Chonsawat P, Yanpanich W, *et al.* Gametocyte clearance in uncomplicated and severe *Plasmodium falciparum* malaria after artesunate-mefloquine treatment in Thailand. *Korean J Parasitol* 2008; 46: 65-70.
 22. Wilairatana P, Krudsood S, Tangpukdee N. Appropriate time for primaquine treatment to reduce *Plasmodium falciparum* transmission in hypoendemic areas. *Korean J Parasitol* 2010-a; 48: 179-182.
 23. Wilairatana P, Tangpukdee N, Krudsood S. Long term primaquine administration to reduce *Plasmodium falciparum* gametocyte transmission in hypoendemic areas. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010-b; 41: 1306-11.
 24. Peatey C, Skinner-Adams T, Dixon M, McCarthy J, Gardiner D, Trenholme K. Effect of antimalarial drugs on *Plasmodium falciparum* gametocytes. *J Infect Dis* 2009; 200: 1518-21.
 25. Tanaka T, Williamson K. A malaria gametocytocidal assay using oxidoreduction indicator, alamarBlue. *Mol Biochem Parasitol* 2011; 177: 160-163.
 26. Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Europ J Med Chem* 2009; 44: 937-53.
 27. White N. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. *Malar J* 2008; 7(Suppl 1):S8.
 28. Chotivanich K, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Looreesuwan S, Day N, Coleman R, *et al.* Transmission-blocking activities of nts Chemother 2006; 50:1927-30.
 29. Gogtay NJ, Kamtekar KD, Dalvi SS, Mehta SS, Chogle AR, Aigal U, Kshirsagar NA. A randomized, parallel study of the safety and efficacy of 45 mg primaquine versus 75 mg bulaquine as gametocytocidal agents in adults with blood schizonticide-responsive uncomplicated falciparum malaria [ISCRN50134587]. *BMC Infect Dis* 2006; 6:16.
 30. Kamtekar K, Gogtay N, Dalvi S, Karnad D, Chogle A, Aigal U, *et al.* A prospective study evaluating the efficacy of a single 45 mg dose of primaquine as a gametocytocidal agent in patients with *Plasmodium falciparum* malaria in Mumbai, India. *Ann Trop Med Parasitol* 2004; 98: 453-8.
 31. 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: 351-9.
 32. Singhasivanon V, Chongsuphajaisiddhi T, Sabchareon A, Attanath P, Webster H, Edstein M, *et al.* Pharmacokinetic study of mefloquine in Thai children aged 5-12 years suffering from uncomplicated falciparum malaria treated with MSP or MSP plus primaquine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1994; 19: 27-32.
 33. Smithuis F, Kyaw M, Phe O, Win T, Aung P, Phyo Oo A, *et al.* Effectiveness of five artemisinin combination regimens with or without primaquine in uncomplicated falciparum malaria: an open-label randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 673-81.
 34. Vásquez A, Sanín F, Alvarez L, Tobón A, Ríos A, Blair S. Estudio piloto de la eficacia y de los efectos sobre los gametocitos del esquema artesunato-mefloquina-primaquina para la malaria por *Plasmodium falciparum*. *Biomedica* 2009; 29: 307-19.
 35. Bousema T, Okell L, Shekalaghe S, Griffin J, Omar S, Sawa P, *et al.* Revisiting the circulation time of *Plasmodium falciparum* gametocytes: molecular detection methods to estimate the duration of gametocyte carriage and the effect of gametocytocidal drugs. *Malar J* 2010-b; 9:136.
 36. Carmona-Fonseca J. Tratamientos para malaria basados en artemisininas: Revisión general y notas sobre su uso en Colombia. Medellín: "Grupo Salud y Comunidad-César Uribe Piedrahíta" (Universidad de Antioquia), 2009.
 37. Okell L, Drakeley C, Ghani A, Bousema T, Sutherland C. Reduction of transmission from malaria patients by artemisinin combination therapies: a pooled analysis of six randomized trials. *Malar J* 2008; 7:125.
 38. Schneider P, Bousema T, Omar S, Gouagna L, Sawa P, Schallig H, *et al.* (Sub)microscopic *P. falciparum* gametocytaemia in Kenyan children after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine monotherapy or in combination with artesunate. *Int J Parasitol* 2006; 36:

- 403-8.
39. Ouédraogo A, Bousema T, Schneider P, de Vlas S, Ilboudo-Sanogo E, Cuzin-Ouattara N, *et al.* Substantial contribution of submicroscopical *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage to the infectious reservoir in an area of seasonal transmission. *PLoS One* 2009; 4(12):e8410.
 40. Chen P, Li G, Guo X, He K, Fu Y, Fu L, *et al.* The infectivity of gametocytes of *Plasmodium falciparum* from patients treated with artemisinin. *Chin Med J (Engl)* 1994; 107: 709-11.
 41. Chomcham 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* 1980; 11: 408-12.
 42. Barnes K, Little F, Mabuza A, Mngomezulu N, Govere J, Durrheim D, *et al.* Increased gametocytemia after treatment: an early parasitological indicator of emerging sulfadoxine-pyrimethamine resistance in falciparum malaria. *J Infect Dis* 2008; 197: 1605-13.
 43. Arango E, Upegui Y, Carmona-Fonseca J. Efficacy of different primaquine based antimalarial schemes against *Plasmodium falciparum* gametocytemia. *Acta Trop* 2012; 122:177-82.
 44. Alving A, Arnold J, Hockwald R, Clayman C, Dern R, Beutler E, *et al.* Potentiation of the curative action of primaquine in vivax malaria by quinine and chloroquine. *J Lab Clin Med* 1955; 46: 301-6.
 45. Bray P, Deed S, Fox E, Kalkanidis M, Mungthin M, Deady L, *et al.* Primaquine synergises the activity of chloroquine against chloroquine-resistant *P. falciparum*. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 1158-66.
 46. Edgcomb J, Arnold J, Yount EJ, Alving A, Eichelberger L, Jeffery G, *et al.* Primaquine, SN 13272, a new curative agent in vivax malaria; a preliminary report. *J Natl Malar Soc* 1950; 9: 285-92.
 47. El-Sayed B, El-Zaki S, Babiker H, Gadalla N, Ageep T, Mansour F, *et al.* A randomized open-label trial of artesunate-sulfadoxine-pyrimethamine with or without primaquine for elimination of sub-microscopic *P. falciparum* parasitaemia and gametocyte carriage in Eastern Sudan. *PLoS ONE* 2007; 12, e1311.
 48. Lederman E, Maguire J, Sumawinata I, Chand K, Elyazar I, Estiana L, *et al.* Combined chloroquine, sulfadoxine/pyrimethamine and primaquine against *Plasmodium falciparum* in Central Java, Indonesia. *Malar J* 2006; 5: 108.
 49. Pukrittayakamee S, Chotivanich K, Chantha A, Clemens R, Looareesuwan S, White N. Activities of artesunate and primaquine against asexual- and sexualstage parasites in falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004-a; 48: 1329-34.
 50. Suputtamongkol Y, Chindarat S, Silpasakorn S, Chaikachonpatd S, Lim K, Chanthapakajee K, *et al.* The efficacy of combined mefloquine-artesunate versus mefloquine-primaquine on subsequent development of *Plasmodium falciparum* gametocytemia. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 620-3.
 51. Pukrittayakamee S, Imwong M, Looareesuwan S, White N. Therapeutic response to antimalarial and antibacterial drugs in vivax malaria. *Acta Trop* 2004-b; 89: 351-6.
 52. Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantha A, Clemens R, White N. Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. *J Infect Dis* 1994; 169: 932-5.
 53. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: World Health Organization, 2 ed, 2010.
 54. Arango E, Alvarez T, Carmona J, Blair S. Gametocitemia de *Plasmodium falciparum* según la respuesta terapéutica a sulfadoxinapirimetamina y cloroquina en dos municipios de Antioquia, Colombia. *Biomédica* 2004; 24:79-88.
 55. Osorio L, Ferrero B, Castillo C. Effects of choloquine and slfadoxine/pyrimethamine on gametocytes in patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 1221-3.
 56. Blair S, Carmona-Fonseca J, Piñeros J, Ríos A, Álvarez T, Álvarez G, *et al.* Therapeutic efficacy test in malaria falciparum in Antioquia, Colombia. *Malar J*