

REVISIÓN

El Paludismo por *Plasmodium vivax* y los desafíos del tratamiento adecuado y oportuno

Hilda A. Pérez

Plasmodium vivax es el principal agente etiológico del paludismo en vastos territorios tropicales de América Central, de América del Sur y de Asia. Este parásito produce estados hepáticos latentes o hipnozoitos causantes de las recidivas de la enfermedad y sus variantes tropicales provocan recidivas a corto plazo y ataques clínicos frecuentes. De todas las drogas antipalúdicas, únicamente la primaquina (PQ) ejerce acción curativa sobre los hipnozoitos. La pauta convencional administra 15 mg. de la base de PQ por día durante 14 días a una dosis total 210 mg. Empero, la eficacia de esta pauta está comprometida por la resistencia relativa de las estirpes tropicales de *P. vivax* a la PQ y por las dificultades operacionales para satisfacer el cumplimiento del tratamiento de 14-días. A propósito de mejorar el cumplimiento, se han puesto en práctica pautas abreviadas como la de 15 mg. de PQ por día durante cinco días que administra una dosis total de 75 mg. No obstante, ensayos clínicos recientes han demostrado que este régimen abreviado y a baja dosis carece de valor como terapia anti-recidiva. Un incremento de la dosis total de PQ en consonancia con la sensibilidad de las estirpes tropicales y un régimen abreviado adecuado a las necesidades operacionales del cumplimiento, suponen una mejora de la terapia contra-recidiva en los trópicos salvedad sea hecha de la tolerancia y de la toxicidad.

Palabras clave: *Plasmodium vivax*, primaquina, 8-aminoquinolinas, recidivas, cura radical

INTRODUCCIÓN

El paludismo con sus aterradoras estadísticas anuales que oscilan entre 300 y 500 millones de casos clínicos y más de un millón de defunciones (WHO, 1999), deviene en la enfermedad tropical más importante del mundo. La etiología se relaciona con cuatro especies del género *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*; las dos primeras tienen la mayor incidencia y *P. falciparum* es la más peligrosa, por su relación con episodios severos y mortales, por la dispersión mundial de sus estirpes resistentes a las drogas antimaláricas y por su predominio en África, el continente más palúdico del mundo. No obstante, *P.*

vivax ejerce un impacto considerable sobre la longevidad y prosperidad de grandes contingentes de la humanidad, predomina en el sur de Asia, en el Pacífico Occidental, en América del Sur, en América Central y en el Mediterráneo oriental y actualmente se lo relaciona con 80 millones de casos anuales de paludismo, que es un poco más de la mitad de la casuística global de paludismo registrada fuera de África (Mendis *et al*, 2001).

Plasmodium vivax también predomina en Venezuela, según estadísticas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, en el 2003 se diagnosticaron 31.186 casos de malaria de los cuales más del 90% fueron debidos a *P. vivax*. El impacto del paludismo sobre el bienestar de la Nación no ha sido determinado, Cáceres & Vela (2003) estimaron que en el bienio 2001-2002, un total de 7.970.187 personas vivían en zonas con riesgo de transmisión, de las cuales 540.873 residían en zonas de alto riesgo. Según los mismos autores, durante el

Centro de Microbiología y Biología Celular. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, IVIC, Apartado 21827, Caracas 1020 A, Venezuela.
e-mail: hperez@ivic.ve.

año 2002 el indicador Días de Discapacidad no Residual (DDnr) se situó en 264.033 días en cifras absolutas para la población general y en 63.891 días para el grupo etáreo económicamente más productivo (20 a 59 años) y entre los escolares (6-15 años) pudo estar próximo a 125.575 días de docencia perdidos (Cáceres & Vela, 2003). Otras fuentes atribuyen al paludismo la pérdida anual de 412.000 años de vida futura en la región de América Latina y el Caribe (Banco Mundial, 1993). La iniciativa «Hacer Retroceder al Paludismo» (RBM) impulsada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha trazado la meta de reducir a la mitad el sufrimiento causado por paludismo en el mundo para el año 2010 (Nabarro, 1999), conforme a ello RBM impulsa el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los casos, la prevención múltiple y las medidas operacionales.

Algunas características biológicas de *P. vivax* como la complejidad de su fase hepática y el despliegue precoz de la gametogénesis durante la fase eritrocítica, junto a la notable restricción en la disponibilidad de fármacos con acción curativa radical y las dificultades operacionales para el cumplimiento de regímenes terapéuticos prolongados, constituyen un desafío formidable al tratamiento adecuado y oportuno del paludismo por *vivax*.

LA FASE HEPÁTICA DE *Plasmodium vivax* Y LAS RECIDIVAS DE LA ENFERMEDAD

El paludismo por *P. vivax* cursa con un período primario de incubación de 12 a 17 días, pero se puede prolongar hasta por 9 meses o más. Superado el primer episodio por efectos de un tratamiento adecuado o por la inmunidad del individuo, es común que la actividad clínica reaparezca al término de 8-10 semanas después del ataque primario, provocando las llamadas **recidivas a corto plazo** o a las 30 o 40 semanas siguientes al ataque primario, dando lugar a las **recidivas a largo plazo**. Las primeras, predominan en los trópicos y las de largo plazo son propias de las infecciones adquiridas en los climas templados (Hankey *et al*, 1953; Shute *et al*, 1976; Bruce-Chwatt, 1986; Oh *et al*, 2001). Las diferencias en el período de latencia suelen expresarse además en la actividad clínica de la malaria, en los trópicos, *P. vivax* provoca ataques recurrentes a intervalos periódicos durante todo el año, en tanto que en las zonas templadas exhibe un patrón bi-modal, con un largo período de latencia durante la estación fría y ataques clínicos recurrentes durante el verano (Hankey *et al*, 1953). Las recidivas de *P. vivax*, se han atribuido

a la existencia de dos tipos de esporozoitos llamados taquiesporozoitos y bradiesporozoitos (Krotoski, 1985; Coatney, 1976). Los primeros acometen la esquizogonia hepática inmediatamente después de la invasión del hepatocito, mientras que los bradiesporozoitos, por razones todavía desconocidas, frenan su desarrollo y adoptan una fase adormecida o hipnozoito (Garnham, 1988; Krotoski, 1989), que persiste en el hígado durante varias semanas, meses o años. Tampoco se conoce el estímulo merced al cual el parásito despierta de este letargo y reanuda la esquizogonia tisular, con su secuela de nuevos episodios mórbidos. Hoy en día concentrada como está la malaria en los trópicos, la mayoría de las infecciones provocadas por *P. vivax* cursan con recidivas del tipo tropical o a corto plazo, aunque en la India se encuentran infecciones con ambos tipos de recidiva (Adak *et al*, 1998) y en las infecciones por *P. vivax* que han reaparecido en Corea del Norte predominan las recidivas a largo plazo (Chai, 1999).

LAS RECIDIVAS DE *Plasmodium vivax* Y LA CURA RADICAL

Hasta el presente sólo un grupo limitado de compuestos, fundamentalmente las 8-amino-quinolinas, tiene acción terapéutica sobre los hipnozoitos. De ellas, la más conocida y única empleada en la práctica clínica, es la primaquina (PQ) que junto a la cloroquina (CQ), conforma la combinación terapéutica con efectos curativos radicales sobre *P. vivax*, recomendada por la OMS (WHO, 1984). La pauta convencional prescribe 25 mg. de la base de CQ/kg administrados durante tres días y 0,25 mg. de la base de PQ/kg/día, por 14 días. Esta pauta proporciona una dosis total de PQ de 210 mg. equivalente a 3,5 mg. por kg. para un sujeto de 60 kg. y sirve al propósito de eliminar a todas las formas de *P. vivax* y, ausente la re-infección, prevenir la irrupción de nuevas ondas de parasitemias (Bruce-Chwatt *et al*, 1986). Vale aclarar que la pauta de 0,25 mg. de la base de PQ/kg/día, por 14 días responde en buena parte a los estudios efectuados por investigadores estadounidenses durante y en los años siguientes a la II Guerra Mundial, acerca de la eficacia de la PQ y de sus predecesores químicos, sobre las infecciones causadas por la cepa St. Elizabeth que provoca recidivas del tipo temperado o a largo plazo y por la cepa Chesson del tipo tropical.

Desde un principio se reconoció que la dosis total de 3,5mg/kg tenía pocas consecuencias tóxicas y resultaba 100% eficaz para prevenir a las recidivas causadas por infecciones del tipo de la cepa St.

Elizabeth, pero era de menor eficacia cuando se trataba de la cura radical de las infecciones del tipo de la cepa Chesson (Collins & Jeffery, 1996). Las cepas tropicales de *P. vivax* menos sensibles a la dosis de 3,5 mg/kg de PQ, pero sin referencia de una acusada y progresiva resistencia a dosis de PQ otrora sensibles, serían más bien tolerantes a la PQ (Collins & Jeffery, 1996). En el transcurso de los últimos 25 años varios investigadores han advertido de una menor eficacia de la pauta convencional de PQ para prevenir a las recidivas de *P. vivax* en varias partes de Asia (Krotoski, 1980; Bunnag *et al*, 1994; Looareesuwan *et al*, 1997; Doherty *et al*, 1997); de América Central y del Sur (Arias & Corredor, 1989; Barret, 1996; Boulos *et al*, 1991; Gascón, 1994; Phillips *et al*, 1996); en Papua Nueva Guinea (Miller *et al*, 1974); en viajeros infectados con *P. vivax* en Kenia, Sudán o Etiopía (Jelinek *et al*, 1995) y en soldados infectados en Tímor Oriental (Kitchener & Seidi, 2002), con una franca disminución en la tasa de recidivas cuando la dosis total de PQ fue incrementada a 6mg/kg (Clyde & McCarthy, 1977; Bunnag *et al*, 1994; Luzzi *et al*, 1992; Looareesuwan *et al*, 1997; Kitchener & Seidi, 2002). Estudios que en conjunto indican que las infecciones por *P. vivax* en los trópicos son causadas por parásitos cuyos hipnozoitos de variada sensibilidad a la PQ y con tendencia a tolerar la dosis convencional de PQ, comprometen la efectividad de la cura radical como un medio para reducir la morbilidad recurrente causadas por la recidiva, a la vez que facilitan la dispersión de la semilla palúdica en un ambiente ecológicamente favorable a la transmisión. Existe por consiguiente una necesidad prioritaria de enfocar los esquemas más favorables a la cura radical de *P. vivax* en los trópicos, aprovechando al máximo los posibles beneficios de la PQ, único fármaco disponible con acción curativa radical y con algún chance de llegar hasta los depauperados habitantes de las regiones de transmisión de *P. vivax*.

LA CURA RADICAL Y LOS REGÍMENES ABREVIADOS

El incumplimiento del tratamiento de 14 días de PQ es frecuente, pues en general luego de los 3 días de tratamiento con CQ, los pacientes, ante su notable mejoría no encuentran propósito en continuar la ingestión de PQ, sobre todo por los malestares gástricos que la droga suele provocar. El alcance del incumplimiento del régimen de 14 días, en cuanto a la eficacia del tratamiento, ha provocado y mantenido un debate interesante sobre la necesidad de optar por regímenes más cortos y favorables a la adhesión de los

pacientes. Por esta razón algunos malariólogos han propuesto la pauta de 5-días de PQ en sustitución del régimen convencional de 14 días, con el propósito de mejorar la adhesión, manteniendo al mismo tiempo la eficacia y la tolerancia con un mínimo de reacciones adversas, a la par de reducir los costos (Contacos *et al*, 1973; Cedillos *et al*, 1978; Roy *et al*, 1979). Sin embargo, el tema es muy controversial. De India y Pakistán, países que durante varios años han acometido la cura radical de *P. vivax* con tratamientos de 15 mg. de PQ/día/5 días, proceden informes que cuestionan seriamente su validez. Sinha *et al*, (1989) refirieron la persistencia de nuevos episodios de *P. vivax* en un grupo de 725 pacientes residentes en un complejo industrial no obstante el tratamiento radical con 15 mg. de PQ/ día/5 días. Gogtay *et al*, (1999) efectuaron un estudio en Mumbai (Bombay), una región con elevada morbilidad por malaria, en el que compararon la tasa de nuevos episodios de *P. vivax* según los pacientes hubiesen recibido tratamiento solo con CQ, con esta droga más 5 días de PQ o con CQ más PQ por 14 días. En un período de seguimiento de seis meses, la tasa de nuevos episodios de la enfermedad fue 0% con el régimen de 14 días, 26,7% con el de cinco días y 11,7% en el grupo que recibió CQ únicamente. Concluyen que la pauta de 15 mg. PQ/día/5días no tiene efecto preventivo alguno sobre las recidivas de *P. vivax*, por lo menos para la ciudad de Mumbai. Rowland & Durrani (1999) en Pakistán valoraron la eficacia del régimen de cinco días mediante dos estudios aleatorios llevados a cabo durante dos años en un campamento de refugiados afganos al nor-occidente de Pakistán. La investigación incluyó un total de 350 individuos y comparó los nuevos episodios por *P. vivax* según los pacientes recibieran tratamiento puramente con CQ o además con PQ/5 días o PQ/14 días. La tasa promedio de individuos con uno o dos nuevos episodios postratamiento fue similar entre los tratados con CQ únicamente y los que recibieron cura radical por cinco días y significativamente menor cuando la cura radical se extendió por 14 días. Los autores concluyen que la pauta de cinco días de PQ carece del valor y debe abandonarse. Dua & Sharma (2001) expresan similar opinión después de examinar 5541 casos de *P. vivax* que habían sido tratados con el régimen de cinco días en varios complejos industriales de Hardwar, India, 11% de ellos con al menos un nuevo episodio en el transcurso de un año de seguimiento.

Yadav *et al*, (2002), revisaron nuevamente el problema de la eficacia de la pauta de cinco días PQ en la cura radical de *P. vivax* en Orissa, un estado endémico

de malaria al oriente de India, sin que encontrarán diferencias significativas en la tasa de nuevos episodios de *P. vivax* registrada durante un año, en pacientes tratados con CQ sola versus aquellos que recibieron CQ más 15 mg. PQ/5 días. Yadav *et al*, (2002) enfatizan que la pauta de cinco días de PQ más CQ en nada aventaja la eficacia de los tratamientos solo con CQ.

En Brasil, estado de Rondonia, Villalobos-Salcedo *et al*, (2000) compararon la eficacia de la pauta de 0,25 mg/kg de PQ por 14 días, versus un régimen de cinco días que administra 0,75 mg. de PQ el día 1, seguidos de 0,5 mg. de PQ entre los días 2 y 4, y 0,25 el día 5. Ambos esquemas fueron supervisados, todos los pacientes recibieron CQ como esquizotónica y la eficacia de la cura radical fue evaluada según los episodios parasitemicos ocurridos entre los 30 y 90 días de concluido el tratamiento. De un total de 61 pacientes para los cuales fue posible completar el seguimiento, 31 recibieron PQ bajo la pauta de 14 días y 30 bajo el régimen abreviado. En estos últimos el registro de nuevos episodios de parasitemia fue 27% versus 6,5% en los tratados por 14 días. Todos estos estudios conforman evidencia de la ineficacia de las pautas abreviadas y a baja dosis de PQ para prevenir las recidivas de *P. vivax*, especialmente en los trópicos.

Uno de los problemas relacionados con la interpretación de las fallas terapéuticas de los regímenes abreviados concierne a la diferencia entre el régimen de administración y la dosis total, al respecto existen estudios clínicos y experimentales que han demostrado que la dosis total es el factor determinante en la acción curativa radical de las 8-aminoquinolinas y no la duración del tratamiento (Alving *et al*, 1960; Schmidt, 1977, 1983; Clyde & McCharty, 1977). Según Schmidt (1977) el régimen de 14 días de PQ carece de bases conceptuales y fue heredado de los esquemas adoptados con otras 8-aminoquinolinas como la pamaquina, menos activa y más tóxica que la PQ.

Atendiendo al concepto de dosis total no sorprende la ineficacia de algunos regimenes abreviados. La pauta de 15 mg. PQ/5 días apenas administra 36% de la dosis total del tratamiento convencional (210 mg. 3,75mg/kg) y esta su vez resultaría sub-terapéutica frente a las estirpes tropicales de *P. vivax* menos sensibles a la PQ (Collins & Jeffery, 1996). Recientemente Solari-Soto *et al*, (2002) en Perú compararon la cura radical con PQ a dosis de 30mg/7días con el esquema convencional a dosis de 15mg/día/14días durante un periodo de seguimiento de 60

días, sin encontrar diferencias en las tasas de nuevos episodios de la enfermedad entre los dos grupos y tampoco en la frecuencia de reacciones adversas. Resultados que concuerdan la validez de la dosis total como factor determinante de la acción curativa radical de la PQ. Sin embargo, este estudio registró una tasa promedio de nuevos episodios de la enfermedad de 10%, indicio de que la dosis total de 210 mg. no alcanzó el umbral necesario a la cura radical. Los autores señalan que aunque no fue posible excluir la reinfección los resultados ameritan la evaluación en Perú de nuevos esquemas terapéuticos aumentando la dosis total de PQ.

Las experiencias referidas anteriormente, indican que la cura radical de *P. vivax* en los trópicos requiere la evaluación de regimenes acortados de PQ más favorables a las necesidades operacionales y un incremento de la dosis total de PQ en armonía con la eficacia del tratamiento y la prevención de reacciones adversas. En relación con este planteamiento debemos recordar el estudio de Clyde & McCharty (1977) quienes hace ya casi 30 años demostraron que una dosis total de 420 mg. administrada en siete días prevenía las recidivas de la cepa Chesson, advirtiendo los mismos autores de la necesidad de evaluar posibles efectos tóxicos de esta dosis.

Curar sin dañar es la premisa, por consiguiente cualquier esfuerzo en esa dirección ameritaría reconocimiento de las anomalías eritrocíticas relacionadas con la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en las poblaciones con alto riesgo de contraer malaria por *P. vivax* en los trópicos. Otros efectos indeseables como los malestares gástricos son aminorados cuando la PQ es ingerida con un alimento (Shanks *et al*, 2001; Baird *et al*, 2003)

LAS RECRUDESCENCIAS, LAS RECIDIVAS Y LA CURA RADICAL DE *Plasmodium vivax*

Un dilema muy importante que concierne a la evaluación de la cura radical de *P. vivax* es la dificultad para distinguir el grado de parentesco entre los parásitos de la infección primaria y los que se presentan post-cura radical y la aparición cronológica de estos últimos. En términos generales se acepta que luego del tratamiento convencional con CQ más PQ, las recidivas ocurren después de 35 días y que son parasitemias recrudescentes aquellas patentes dentro de los 28 días de tratamiento. Sin embargo, en las áreas de transmisión, durante los 28 días que siguen al

tratamiento de *P. vivax* con CQ pueden emerger en circulación periférica parasitemias patentes cuyo origen podrá vincularse a una recrudescencia, a una reinfección o a una recidiva. La primera, procedente de infecciones sub-patentes de los eritrocitos; la recidiva, provocada por la activación de los hipnozoitos hepáticos y la reinfección originada por nuevas picaduras de mosquitos infectados ¿Como distinguir a unos de otros? Se trata de un problema muy importante en la investigación epidemiológica de *P. vivax* para el cual aun no tenemos respuestas definitivas. Craig & Kain (1996) introdujeron la caracterización de alelos específicos de genes polimórficos de *P. vivax* presentes en aislados colectados pre y postratamiento como una forma de discriminar entre recidivas y re-infecciones. Sin embargo, debido a que no siempre habría identidad clonal entre los parásitos de la infección primaria y los de la recidiva (Kirchgatter & del Portillo, 1998), la evidencia de identidad entre la infección primaria y las encontradas postratamiento presuponen una recidiva, pero la variación en un alelo particular no sería siempre imputable a una reinfección (Kirchgatter & del Portillo, 1998; Villalobos-Salcedo *et al*, 2000).

La aparición cronológica de los nuevos episodios de la enfermedad, luego de la administración de un esquizonticida más PQ, está influenciada por la media vida plasmática del esquizonticida. Datos retrospectivos de los tiempos de la quinina y estudios recientes que han dado paso a la evaluación de esquizonticidas de corto plazo para el tratamiento de *P. vivax* sin incluir PQ (Baird *et al*, 1997, Pukrittayakamee *et al*, 2000, 2004; Silachamroon *et al*, 2003) indican que, hasta en un 50% de los pacientes, la primera recidiva de las cepas tropicales de *P. vivax* hace su aparición alrededor de las tres semanas de iniciado el tratamiento. Luego es probable que esquizonticidas de larga vida como la CQ y la mefloquina enmascaren la primera recidiva, con la segunda recidiva ocurriendo tres semanas después de la primera configurando un intervalo total de recidiva de seis semanas (Pukrittayakamee *et al*, 2004).

En nuestros tiempos el surgimiento de *P. vivax* resistente a la CQ en distintas partes del mundo, impone la evaluación de nuevos esquizonticidas dando cabida a otros antimaláricos con acción supresora de corto plazo, pero en el caso de mono-terapias y especialmente cuando se trate de cepas tropicales, existe el riesgo de que al término de tres semanas se solapen recrudescencia y primera recidiva presumiblemente de un mismo genotipo. Mientras que bajo la terapia

combinada con un esquizonticida de corto plazo más PQ a la dosis adecuada, aunque procedería una interpretación más cabal de la actividad de las nuevas drogas sobre la primera parasitemia, la interpretación de su acción esquizonticida estaría gravada por la actividad intrínseca de la PQ sobre los parasitemias asexuales de *P. vivax* (Pukrittayakamee *et al*. 1994).

CONCLUSIONES

La PQ es la única droga disponible en la práctica clínica para prevenir a las recidivas de *P. vivax*. La pauta convencional administra una dosis total de 3,75 mg/kg a razón de 15 mg. por día durante 14 días, pero en los trópicos la eficacia de esta pauta se ve comprometida debido a problemas potenciales relacionados con la tolerancia de las estirpes tropicales a la PQ y el incumplimiento de tratamientos a largo plazo. La coexistencia de individuos portadores de hipnozoitos y un ambiente ecológico favorecedor de la transmisión es propicia a la dispersión de la semilla de *vivax* en vastos territorios tropicales. En medio de grandes dificultades económicas los países con transmisión de *P. vivax* tienen la necesidad de aprovechar al máximo los beneficios de drogas antimaláricas accesibles como la PQ. El dilema a resolver yace en la consecución de un esquema que incremente la dosis total mejorando con ello la eficacia de la PQ a la par que reduzca el número de días de tratamiento. Todo ello con cuenta de los riesgos tóxicos y beneficios pertinentes, especialmente en los territorios con alto riesgo de transmisión de *P. vivax*.

SUMMARY

Plasmodium vivax is the most prevalent malaria infection and is an important cause of morbidity in Central and South America and Asia. This parasite forms latent stages or hypnozoites in the liver which cause relapses. In tropical areas *P. vivax* infections have short incubation periods and those infected tend to have frequent relapses. Persistent hypnozoites are insensitive to all antimalarial drugs except primaquine. Conventional treatment administers 15 mg of primaquine base per day for 14 days to a total dose 210 mg primaquine. However, a series of difficulties such as the variable sensitivity to primaquine of tropical strains of *P. vivax* and the poor compliance of the 14-days treatment, compromise the effectiveness of primaquine in preventing relapses in the tropics. In order to improve compliance, shorter regimens have been used. For example, a 5-day regimen, which

administers a total dose of 75 mg has long been used in several countries to prevent relapses. However, recent clinical trials indicate that this low-dose regimen has no value as an anti-relapse therapy. *P. vivax* is responsible for 75 million acute episodes of disease per year most of them occurring in the tropical world. Hence, there is an urgent need to appraise the present policy for controlling relapses of *vivax* malaria in the tropics.

Key words: *Plasmodium vivax*, primaquine, 8-aminoquinolines, relapses, radical cure

REFERENCIAS

- Adak, T., Sharma, V.P. & Orlov V.S. (1998). Studies on the *Plasmodium vivax* relapse pattern in Delhi, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **59**: 175-179.
- Alving, A.S., Johnson, C.F., Tarlov, A.R., Brewer, G.J., Kellermeyer, R.W. & Carson P.E. (1960). Mitigation of the haemolytic effect of primaquine and enhancement of its action against exoerythrocytic forms of the Chesson strain of *Plasmodium vivax* by intermittent regimens of drug administration: a preliminary report. *Bull. Wld. Health Org.* **22**: 621-631.
- Arias, A. E. & Corredor A. (1989). Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Trop. Med. Parasitol.* **40**: 21-23.
- Baird, J. K., Fryauff D. J. & Hoffman S. L. (2003). Primaquine for prevention of malaria in travelers. *Clin Infect Dis.* **37**: 1659-1667.
- Baird, J. K., Leksana, B., Masbar, S., Fryauff D. J., Sutanihardja, M.A. & Suradi. *et al.* (1997). Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **56**: 621-626.
- Banco Mundial. (1993). *Informe sobre el Desarrollo Mundial. Invertir en Salud*. Banco Mundial, Washington, D.C. 335p.
- Barrett, J. P. & Behrens R. H. (1996). Prophylaxis Failure Against *Vivax* Malaria in Guyana, South America. *J. Travel Med.* **3**: 60-61.
- Boulos, M., Amato-Neto, V., Dutra A. P., Di Santi, S. M. & Shiroma M. (1991). Análise da frequência de recaídas de malaria por *Plasmodium vivax* em região não endêmica, Sao Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.* **33**: 143-146.
- Bruce-Chwatt, L. J. (1986). *Essential Malariology*. William Heinemann Medical Books Ltd. Segunda edición. Londres. Gran Bretaña. 452. p.
- Bruce-Chwatt, L. J., Black, R. H., Canfield, C., Clyde, D. F., Peters, W. & Wernsdorfer W. H. (1986). *Chemotherapy of Malaria*. Segunda edición. World Health Organization. Ginebra. Suiza. 260 pp.
- Bunnag, D., Karbwang, J., Thanavibul, A., Chittamas, S., Ratanapongse, Y. & Chalermrut K. *et al.* (1994). High dose of primaquine in primaquine resistant *vivax* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **88**: 218-219.
- Cáceres, J. L. & Vela F. (2003). Incidencia malárica en Venezuela durante el año 2002. Reporte epidemiológico. *Bol. Dir. Malariol. y San. Amb.* **43**: 53-58.
- Cedillos, R. A., Warren, M. & Jeffery G M. (1977). Field evaluation of primaquine in the control of *Plasmodium vivax*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **27**: 466-472.
- Chai, J. Y. (1999). Re-emerging *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea. *Korean J. Parasitol.* **37**: 129-143.
- Clyde, D. F. & McCarthy V. C. (1977). Radical cure of Chesson strain *vivax* malaria in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **26**: 562-563.
- Coatney, G. R. (1976). Relapse in malaria—an enigma. *J. Parasitol.* **62**: 3-9.
- Collins, W. E. & Jeffery G. M. (1996). Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. Review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **55**: 243-249.
- Contacos, P. G., Coatney, G. R., Collins, W. E., Briesch, P. E. & Jeter M. H. (1973). Five day primaquine therapy—an evaluation of radical curative activity against *vivax* malaria infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **22**: 693-695.

- Craig, A. A. & Kain K. C. (1996). Molecular analysis of strains of *Plasmodium vivax* from paired primary and relapse infections. *J. Infect. Dis.* **174**: 373-379.
- Doherty, J. F., Day, J. H., Warhurst, D. C. & Chiodini P. L. (1997). Treatment of *Plasmodium vivax* malaria—time for a change? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **91**: 76.
- Dua, V. K. & Sharma V. P. (2001). *Plasmodium vivax* relapses after 5 days of primaquine treatment, in some industrial complexes of India. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **95**: 655-659.
- Garnham, P. C. (1988). Swellengrebel lecture. Hypnozoites and 'relapses' in *Plasmodium vivax* and in *vivax*-like malaria. *Trop. Geogr. Med.* **40**: 187-195.
- Gascón, J., Gomez-Arce, J. E., Menendez, C., Valls, M. E. & Corachan M. (1994). Poor response to primaquine in two cases of *Plasmodium vivax* malaria from Guatemala. *Trop. Geogr. Med.* **46**: 32-33.
- Gogtay, N., Garg, M., Kadam, V., Kamtekar, K. & Kshirsagar N. A. (1998). A 5 days primaquine regimen as anti-relapse therapy for *Plasmodium vivax*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **92**: 341.
- Gogtay, N. J., Desai, S., Kamtekar, K. D., Kadam, V. S., Dalvi, S. S. & Kshirsagar N. A. (1999). Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in *Plasmodium vivax* infections. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **93**: 809-812.
- Hankey, D. D., Jones, R., Coatney, R., Alving, A. S., Coker, W. & Garrison, P. *et al.* (1953). Korean *vivax* malaria. Natural history and response to chloroquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2**: 958-969.
- Jelinek, T., Nothdurft H. D., Von Sonnenburg, F. & Loscher T. (1995). Long-term efficacy of primaquine in the treatment of *vivax* malaria in nonimmune travelers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **52**: 322-324.
- Kirchgatter, K. & Del Portillo H. A. (1998). Molecular analysis of *Plasmodium vivax* relapses using the MSP1 molecule as a genetic marker. *J. Infect. Dis.* **117**: 511-515.
- Kitchener, S. J. & Seidi I. (2002). Relapsing *vivax* malaria. *Med. J. Aust.* **176**: 502.
- Krotoski, W. A. (1989). The hypnozoite and malarial relapses. *Prog. Clin. Parasitol.* **1**: 1-19.
- Krotoski, W. A. (1980). Frequency of relapse and primaquine resistance in Southeast Asian *vivax* malaria. *N. Engl. J. Med.* **303**: 587.
- Looareesuwan, S., Buchachart, K., Wilairatana, P., Chalermrut, K., Rattanapong, Y. & Amradee, S. *et al.* (1997). Primaquine-tolerant *vivax* malaria in Thailand. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **91**: 939-943.
- Luzzi, G. A., Warrell, D. A., Barnes, A. J. & Dunbar E. M. (1992). Treatment of primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria. *Lancet*, **340**: 310.
- Mendis, K., Sina, B., Marchesini, P. & Carter R. (2001). The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **64**(suppl 1): 97-106.
- Miller, L. H., Wyler, D. J., Glew, R. H., Collins, W. E. & Contacos P. G. (1974). Sensitivity of four Central American strains of *Plasmodium vivax* to primaquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **23**: 309-310.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. (2003). Alerta. Reporte Epidemiológico Semanal Para el Nivel Gerencial. Semana 53.
- Nabarro, D. (1999). Roll Back Malaria. *Parassitologia* **41**: 501-504.
- Oh, M. Y., Shin, H., Shin, D., Kim, U., Lee, S. & Kim, N. *et al.* (2001). Clinical features of *vivax* malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **65**: 143-146.
- Phillips, E. J., Keystone, J. S. & Kain K. C. (1996). Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, South America. *Clin. Infect. Dis.* **23**: 1171-1173.
- Pukrittayakamee, S., Imwong, M., Looareesuwan, S. & White N. J. (2004). Therapeutic responses to antimalarial and antibacterial drugs in *vivax* malaria. *Acta Tropica* **89**: 351-356.
- Pukrittayakamee, S., Chantira, A., Simpson, J. A., Vanijanonta, S., Clemens, R. & Looareesuwan, S. *et al.* (2000). Therapeutic responses to different antimalarial drugs in *vivax* malaria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**: 1680-1685.

- Pukrittayakamee, S., Vanijanonta, S., Chantra, A., Clemens, R. & White N. J. (1994). Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. *J. Infect. Dis.* **169**: 932-935.
- Rowland, M. & Durrani N. (1999). Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of *vivax* malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **93**:641-643.
- Roy, R. G., Chakrapani, K. P., Dhinakaran, D., Sitaraman, N. L. & Ghosh R. B. (1977). Efficacy of 5-day radical treatment of *P. vivax* infection in Tamil Nadu. *Indian. J. Med. Res.* **65**: 652-656.
- Schmidt, L. H., Fradkin, R., Vaughan, D. & Rasco J. (1977). Radical cure of infections with *Plasmodium cynomolgi*: a function of total 8-aminoquinoline dose. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **26**: 1116-1128.
- Schmidt, L. H. (1983). Relationships Between Chemical Structures of 8-Aminoquinolines and Their capacities for Radical Cure of Infections with *Plasmodium cynomolgi* in *Rhesus* Monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* **24**: 615-652.
- Shanks, G. D., Kain, K. C. & Keystone J. S. (2001). Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. *Clin. Infect. Dis.* **33**: 381-385.
- Shute, P. G., Lupascu, Gh., Branzei, P., Maryon, M., Constantinescu, P. & Bruce-Chwatt L. J. *et al.* (1976). A strain of *Plasmodium vivax* characterized by prolonged incubation: the effect of the number of sporozoites on the length of the pre-patent period. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **70**: 474-481.
- Silachamroon, U., Krudsood, S., Treeprasertsuk, S., Wilairatana, P., Chalearmrult, K. & Mint, H. Y. *et al.* (2003). Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of *vivax* malaria in Thailand in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **69**: 14-18.
- Sinha, S., Dua, V. K. & Sharma V. P. (1989). Efficacy of 5 day radical treatment of primaquine in *Plasmodium vivax* cases at the BHEL industrial complex, Hardwar (U.P.). *Indian J. Malariol.* **26**: 83-86.
- Solari-Soto, L., Soto-Tarazona, A., Mendoza-Requena, D. & Llanos-Cuentas A. (2002). Ensayo Clínico del tratamiento de la malaria *vivax* con esquema acertado de primaquina comparado con el esquema tradicional. *Rev. Per. Soc. Med. Intern.* **15**: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/spmi/spmi2.htm>.
- Villalobos-Salcedo, J. M., Tada, M. S., Kimura, E., Menezes, M. J. & Pereira da Silva L. H. (2000). *In vivo* sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **94**: 749-758.
- World Health Organization. (1984). Advances in malaria chemotherapy. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 711.
- World Health Report. (1999). Geneva: World Health Organization.
- Yadav, R. S. & Ghosh S. K. (2002). Radical curative efficacy of five-day regimen of primaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in India. *J. Parasitol.* **88**: 1042-1044.
-