

## Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios de la cura radical de *Plasmodium vivax*

Un marco de apoyo para la toma de decisiones con el fin de orientar la selección de regímenes de tratamiento y estrategias de administración



El programa Impact Malaria (2023) de la U.S. President's Malaria Initiative (PMI). Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios de la cura radical de *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), un marco de apoyo para la toma de decisiones con el fin de orientar la selección de regímenes de tratamiento y estrategias de administración. Washington D. C., PMI Impact Malaria.

Elaborado en los Estados Unidos de América.  
Primera edición, marzo de 2024.

La herramienta de evaluación de riesgos y beneficios de la cura radical de *Plasmodium vivax* ofrece orientación para la toma de decisiones con el fin de ayudar a los programas nacionales sobre la malaria a seleccionar los planes de cura radical de *Plasmodium vivax* teniendo en cuenta la efectividad de las distintas estrategias de administración, la epidemiología local de la malaria, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), la disponibilidad de pruebas de G6PD (incluidas las pruebas en el punto de atención) y el riesgo de recurrencias con y sin tratamiento. Este documento narrativo va acompañado de un software de la aplicación Shiny en el que pueden introducirse datos y generarse resultados. Los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta la disponibilidad y calidad de los datos, así como los objetivos programáticos y las limitaciones de los recursos. En los documentos de orientación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) pueden encontrarse orientaciones sobre las estrategias de administración del tratamiento contra *Plasmodium vivax* y las pruebas de G6PD.

Este es un documento de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Reconocimiento-No comercial de Creative Commons, que permite cualquier uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite a los autores originales y la fuente.

Esta herramienta fue desarrollada por los miembros del equipo de PMI Impact Malaria y asociados: Michelle Hsiang, Sonia Herrera, Xue Wu y Corey Rathe, de la Iniciativa para la Eliminación de la Malaria de la Universidad de California en San Francisco; Leopoldo Villegas y Lawrence Barat, de Population Services International (PSI); Roberto Montoya y María Paz Ade, de la Organización Panamericana de la Salud; Angela Devine y Kamala Ley-Thriemer, de la Menzies School for Health Research; y Paulo Manrique, de la Universidad de Harvard.

## Reconocimientos

El equipo de PMI Impact Malaria desea reconocer que el diseño de esta herramienta se basa en una herramienta de rentabilidad desarrollada por Angela Devine. Agradecemos a Iván Mauricio Cárdenas Cañón por su revisión y contribuciones. También agradecemos las contribuciones sobre la aplicación Shiny de los participantes en el Taller de Cura Radical de *Plasmodium vivax* celebrado en Bogotá, Colombia, el 25 de febrero de 2024. Este recurso es posible gracias al generoso apoyo del pueblo estadounidense a través de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) en el marco del Acuerdo de Subcontratación PSI-PMI n.º 7200AA18C00014. Los contenidos son responsabilidad exclusiva de PMI Impact Malaria y no reflejan necesariamente las opiniones de USAID, del Gobierno de los Estados Unidos o de PSI.

## Índice

|                                                                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Acronyms and Abbreviations.....</b>                                                                                                     | <b>5</b>  |
| <b>Key Terms.....</b>                                                                                                                      | <b>6</b>  |
| <b>Background .....</b>                                                                                                                    | <b>8</b>  |
| <b>Challenge of Latent <i>Plasmodium vivax</i></b>                                                                                         | <b>8</b>  |
| <b>Current Standard for <i>P. vivax</i> Radical Cure in LAC</b>                                                                            | <b>8</b>  |
| <b>G6PD Deficiency</b>                                                                                                                     | <b>8</b>  |
| <b>Alternative Radical Cure Treatment Regimens</b>                                                                                         | <b>9</b>  |
| Double Dose Primaquine.....                                                                                                                | 9         |
| Weekly Primaquine for eight weeks.....                                                                                                     | 10        |
| Tafenoquine with Quantitative G6PD Testing .....                                                                                           | 11        |
| Radical Cure Delivery Strategies .....                                                                                                     | 11        |
| Radical Cure Treatment Schemes .....                                                                                                       | 11        |
| <b>Risk Benefit Assessment Tool.....</b>                                                                                                   | <b>12</b> |
| <b>Rationale for Tool Development</b>                                                                                                      | <b>12</b> |
| <b>Who is the intended use of this Tool?</b>                                                                                               | <b>12</b> |
| <b>What is the Risk Benefit Assessment Tool?</b>                                                                                           | <b>12</b> |
| <b>How is the Risk Benefit Assessment Tool Used?</b>                                                                                       | <b>16</b> |
| Step 1: Enter epidemiological information .....                                                                                            | 17        |
| Step 2: Determine radical cure scenario or scenario(s).....                                                                                | 18        |
| Step 3: Review default inputs regarding recurrences and modify as indicated .....                                                          | 23        |
| Step 4: Generate outputs to compare treatment schemes for a single scenario.....                                                           | 25        |
| <b>Limitations</b>                                                                                                                         | <b>26</b> |
| <b>Future Steps</b>                                                                                                                        | <b>27</b> |
| Transferability.....                                                                                                                       | 27        |
| <b>Appendices .....</b>                                                                                                                    | <b>28</b> |
| <b>Appendix A. Decision algorithm trees for I I treatment schemes</b>                                                                      | <b>28</b> |
| <b>Appendix B. Site Pre-test, Single Scenario</b>                                                                                          | <b>34</b> |
| <b>Appendix C. Site Pre-test with Two Scenarios</b>                                                                                        | <b>41</b> |
| <b>Appendix D. Programmatic data inputs worksheet</b>                                                                                      | <b>45</b> |
| <b>Appendix E. Other considerations worksheet</b>                                                                                          | <b>47</b> |
| <b>Appendix F. Instructions to set up the <i>P. vivax</i> Radical Cure Risk Benefit Assessment Shiny App Tool using “R” on your device</b> | <b>48</b> |
| <b>References.....</b>                                                                                                                     | <b>49</b> |

## Acrónimos y abreviaturas

|                 |                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ddPQ            | Doble dosis de primaquina                                                                 |
| ddPQ7           | Doble dosis de primaquina durante 7 días (dosis total de 7 mg/kg, o 1 mg/kg/día)          |
| ddPQ14          | Doble dosis de primaquina durante 14 días (dosis total de 7 mg/kg, o 0,5 mg/kg/día)       |
| DOT             | Terapia de observación directa                                                            |
| G6PD            | Gucosa-6-fosfato deshidrogenasa                                                           |
| G6PDd           | Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa                                           |
| ALC             | América Latina y el Caribe                                                                |
| MDA             | Administración masiva de medicamentos                                                     |
| NT              | Sin pruebas                                                                               |
| <i>P. vivax</i> | <i>Plasmodium vivax</i>                                                                   |
| PMI             | U.S. President's Malaria Initiative (Iniciativa del Presidente contra la Malaria)         |
| PSI             | Population Services International                                                         |
| PQ              | Primaquina                                                                                |
| PQ8wks          | Primaquina administrada durante 8 semanas (dosis total de 6 mg/kg, o 0,75 mg/kg/semana)   |
| QT              | Pruebas cuantitativas                                                                     |
| sdPQ            | Dosis estándar de primaquina                                                              |
| sdPQ7           | Dosis estándar de primaquina durante 7 días (dosis total de 3,5 mg/kg, o 0,5 mg/kg/día)   |
| sdPQ14          | Dosis estándar de primaquina durante 14 días (dosis total de 3,5 mg/kg, o 0,25 mg/kg/día) |
| TQ              | Tafenoquina                                                                               |
| EE. UU.         | Estados Unidos                                                                            |
| USAID           | Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional                            |
| OMS             | Organización Mundial de la Salud                                                          |

## Términos clave

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (G6PDd) | Enfermedad metabólica hereditaria ligada al cromosoma X que provoca una deficiencia de la enzima G6PD en los glóbulos rojos. Los pacientes con malaria con deficiencia de G6PD corren riesgo de hemólisis cuando son tratados con 8-aminoquinolinas, como la primaquina o la tafenoquina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hemólisis                                                      | Proceso de rotura de glóbulos rojos que puede provocar una anemia grave y la muerte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Riesgo hemolítico                                              | El nivel de riesgo de hemólisis asociada a las 8-aminoquinolinas, impulsado principalmente por la prevalencia de la deficiencia de G6PD, pero también influido por las variantes de G6PD, la anemia subyacente y la capacidad del sistema sanitario para prevenir, detectar y tratar la hemólisis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Malaria                                                        | Enfermedad causada por el parásito <i>Plasmodium</i> , que se transmite al ser humano a través de la picadura de mosquitos infectados y que invade principalmente el hígado y los glóbulos rojos, donde se replica, provocando fiebre, anemia, ictericia y, potencialmente, una enfermedad sistémica que puede ser mortal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Plasmodium vivax</i> ( <i>P. vivax</i> )                    | <i>P. vivax</i> es uno de los cinco parásitos de la malaria en seres humanos. Las infecciones por <i>P. vivax</i> producen un estado de latencia en los hepatocitos y otros tejidos, lo que provoca una recidiva. Esta fase de hipnozoítos es un desafío importante para el control y la eliminación de la malaria.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Cura radical                                                   | La cura radical se refiere al tratamiento de los hipnozoítos para prevenir las recidivas. En la actualidad, las 8-aminoquinolinas son el único fármaco disponible para la cura radical.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Régimen de tratamiento de cura radical                         | Las opciones de tratamiento de cura radical incluyen la primaquina (PQ) y la tafenoquina (TQ). La TQ se administra a 300 mg en una dosis única para adultos. La PQ puede administrarse como dosis estándar (3,5 miligramos por kilogramo [mg/kg] de dosis total) o como dosis doble (7 mg/kg de dosis total). La dosis estándar de PQ (sdPQ) puede administrarse durante siete o catorce días (sdPQ7 o sdPQ14: 0,5 mg/kg/día o 0,25 mg/kg/día, respectivamente). La doble dosis de PQ (ddPQ) está aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su administración durante 14 días (ddPQ14: 0,5 mg/kg/día). En las personas con G6PDd, se administra PQ durante ocho semanas a 0,75 mg/kg/semana (PQ8wks es el tratamiento recomendado por la OMS). |
| Estrategia de administración de cura radical                   | Los métodos de administración de los regímenes de tratamiento de cura radical, incluida la supervisión de la administración y el uso de pruebas de G6PD antes del tratamiento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Esquema de cura radical                                        | A efectos de esta herramienta, el esquema de cura radical se refiere a las diferentes combinaciones de regímenes de tratamiento de cura radical y estrategias de administración de cura radical.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Escenario de cura radical                                      | Para los fines de esta herramienta, el escenario de cura radical se refiere a una situación determinada para un emplazamiento o población en particular que toma en consideración el riesgo hemolítico y una estrategia particular de administración de cura radical. La herramienta puede admitir hasta dos escenarios diferentes para un emplazamiento o población concretos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Tratamiento supervisado                                        | A efectos de esta herramienta, el tratamiento supervisado se refiere a cualquier método mediante el cual se mejora el cumplimiento y la seguridad de la administración del                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | fármaco. Esto incluye la terapia de observación directa por un profesional sanitario; la terapia de observación directa modificada, en la que un profesional sanitario observa algunas dosis pero no todas; o la observación o el apoyo por parte de un familiar, un trabajador sanitario comunitario o a través de dispositivos telefónicos o de video. |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Contexto

### Desafío de la fase latente del *Plasmodium vivax*

Se calcula que la carga mundial del *P. vivax* es de aproximadamente 14,3 millones de casos, con cerca de un tercio de la población mundial en riesgo de transmisión<sup>1,2</sup>. Aunque el *P. vivax* es endémico en todo el mundo, la mayor carga se registra en las regiones de América Latina y el Caribe (ALC) y el Sudeste Asiático, donde el *P. vivax* es la especie de malaria dominante<sup>3</sup>. En 2021, el *P. vivax* representó el 71,5 % de todos los casos de malaria en toda América, aproximadamente 600 000 casos<sup>3</sup>. A diferencia del *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* tiene la capacidad de permanecer latente en el estadio hepático (hipnozoítos) y puede causar recidivas durante semanas o años<sup>4,5</sup>. Aunque los datos de ALC son limitados, los modelos indican que en las zonas donde es endémico, la mayoría de los episodios del *P. vivax* se deben a recidivas<sup>6</sup>. Por lo tanto, los hipnozoítos son un obstáculo importante para el control y la eliminación del *P. vivax*<sup>7</sup>.

### Estándar actual para la cura radical del *P. vivax* en ALC

En los países de ALC, el tratamiento de primera línea recomendado para el *P. vivax* es la cloroquina y las 8-aminoquinolinas, primaquina (PQ). Como agente esquizonticida, la cloroquina es ampliamente efectiva como tratamiento de primera línea para la malaria por *P. vivax* sin complicaciones en la mayoría de los países de ALC. Para eliminar los hipnozoítos, la dosis estándar de primaquina (sdPQ) es de 3,5 mg/kg de dosis total, administrada durante siete días (sdPQ7, 0,5 miligramos por kilogramo al día [mg/kg/día]) o 14 días (sdPQ14, 0,25 mg/kg/día)<sup>8</sup>. Este régimen de tratamiento no ha cambiado desde hace más de 60 años<sup>9</sup>. Uno de los principales problemas de los regímenes sdPQ7 o sdPQ14 es el cumplimiento, que limita su efectividad para prevenir las recidivas<sup>10</sup>. Los datos de la región de ALC son limitados, y el principal estudio de este tipo realizado en Perú mostró un cumplimiento del 62 % con el régimen de siete días<sup>10,11</sup>. La supervisión del tratamiento mediante terapia de observación directa (DOT) por un profesional sanitario es una forma de mejorar el cumplimiento, pero no siempre es factible desde el punto de vista operativo. La DOT modificada es una variación de la DOT en la que un profesional sanitario observa algunas dosis, pero no todas. En combinación o como alternativa a la DOT, otros enfoques de supervisión pueden incluir la observación o el apoyo por parte de un miembro de la familia, un trabajador sanitario comunitario o por medio del contacto telefónico o por video. En esta herramienta, el tratamiento supervisado se define como cualquiera de estos métodos por medio de los cuales se mejora el cumplimiento y la seguridad de la administración del fármaco.

### Deficiencia de G6PD

La deficiencia de G6PD (G6PDd) es una enfermedad ligada al cromosoma X y la enfermedad metabólica más común, que afecta a 400 millones de personas en todo el mundo, principalmente de ascendencia africana, asiática y mediterránea<sup>12</sup>. En individuos con deficiencia subyacente de G6PD, definida como <30 % (deficiencia grave) o entre >30 % y <70 % (deficiencia intermedia) de actividad, el tratamiento de *P. vivax* con 8-aminoquinolinas puede inducir una hemólisis dependiente de la dosis y potencialmente mortal. Con el uso de sdPQ, en ALC no se realizan de forma rutinaria pruebas para detectar la deficiencia de G6PD antes del tratamiento con PQ. La hemólisis inducida por PQ es poco frecuente con esta dosis. Una revisión sistemática y un metanálisis llevados a cabo recientemente por Yilma *et al.* revelaron solo 160 casos

informados en todo el mundo desde 1940<sup>13</sup>. El riesgo global de hemólisis grave entre los pacientes con malaria que recibieron PQ y tenían una actividad de G6PD normal o intermedia fue de aproximadamente uno de cada 1000. Los datos de la región de ALC son limitados, pero incluyen un amplio estudio de vigilancia de un hospital en la Amazonia brasileña durante un período de nueve años y donde la prevalencia de la deficiencia de G6PD se estima en el 5 %<sup>14</sup>. Entre 110 331 pacientes con malaria que recibieron el régimen estándar local de PQ, sdPQ7, durante este período, hubo 94 casos de hemólisis inducida por PQ y, por lo tanto, el riesgo de hemólisis se estimó en el 0,085 % (es decir, 0,85 episodios cada 1000 pacientes que recibieron PQ). Fue necesario realizar una transfusión de sangre en 46 pacientes (49 %), diálisis en siete (7 %) y un paciente falleció (1 %). Debido a la infradetección y a la falta de pruebas de G6PD en la atención primaria, es probable que se trate de subestimaciones.

Hasta hace poco, las pruebas de G6PD requerían una infraestructura de laboratorio que, a menudo, no está disponible en entornos rurales y de recursos limitados<sup>15</sup>. Las pruebas cualitativas en el punto de atención estuvieron disponibles por un breve período, pero no servían para detectar a las mujeres con un nivel intermedio de deficiencia (30-80 % de la actividad normal)<sup>16</sup>. Sin embargo, recientemente se han puesto a disposición pruebas cuantitativas en el punto de atención y el rendimiento de un producto, la prueba SD Biosensor STANDARD™ G6PD, para detectar niveles graves e intermedios de deficiencia de G6PD ha sido validado en entornos operativos y cuenta con la aprobación del Panel de Revisión de Expertos en Diagnósticos del Fondo Mundial<sup>17</sup>.

La supervisión del tratamiento es un método para mejorar el cumplimiento, pero puede también permitir la farmacovigilancia de los episodios hemolíticos y la gestión oportuna, incluida la interrupción del tratamiento, así como la derivación de los pacientes para transfusión, diálisis y otras medidas de apoyo, según corresponda. En una revisión sistemática y un metanálisis de la hemólisis asociada a la PQ se observó que, en el caso de la administración diaria, la mayoría de los episodios hemolíticos se producían en los cinco primeros días de administración, independientemente de la dosis total<sup>13</sup>. Por lo tanto, es probable que el tratamiento supervisado del ciclo de siete a catorce días de PQ permita la detección temprana de episodios hemolíticos y la prevención de la progresión a resultados graves<sup>18</sup>.

## Regímenes de tratamiento alternativos para la cura radical

### *Doble dosis de primaquina*

Los tratamientos con primaquina se consideran según la dosis total, en lugar de una dosis diaria. Una alternativa de tratamiento de cura radical utilizada actualmente es la doble dosis de primaquina (ddPQ), que se administra durante 14 días (ddPQ14, 0,5 mg/kg/día). Este aumento de la dosis de PQ es recomendado por la OMS en Asia Oriental y Oceanía, donde las cepas son frecuentemente recidivantes<sup>8,19</sup>. En la región de ALC, la única evidencia relacionada con la ddPQ se basa en un estudio controlado aleatorizado realizado en la Amazonia brasileña, donde la ddPQ14 mostró resultados superiores en la prevención de las recidivas en comparación con la sdPQ7<sup>20</sup>.

Como se ha señalado anteriormente, se observó que la mayoría de los casos de hemólisis asociada a la PQ se produce en los primeros cinco días de administración. Además, ese riesgo de hemólisis está asociado con la dosis diaria de PQ, independientemente de la dosis total de PQ<sup>13</sup>. Así, se podría prever

que el riesgo de hemólisis fuera el más bajo para la sdPQ14 (dosis diaria de 0,25 mg/kg) y similar para la sdPQ7 y la ddPQ14 (dosis diaria de 0,5 mg/kg). Sin embargo, en esta revisión no se incluyeron datos controlados con respecto a la ddPQ en individuos con G6PDd y los datos observacionales disponibles podrían tergiversar la subnotificación de eventos hemolíticos inducidos por las 8-aminoquinolinas. Por ello, para esta herramienta, la sdPQ7 y la ddPQ14 (supervisadas o no supervisadas) solo se tienen en cuenta en esta herramienta cuando se puede realizar la prueba de G6PD y la no realización de pruebas (NT) solo se tiene en cuenta cuando la administración es supervisada.

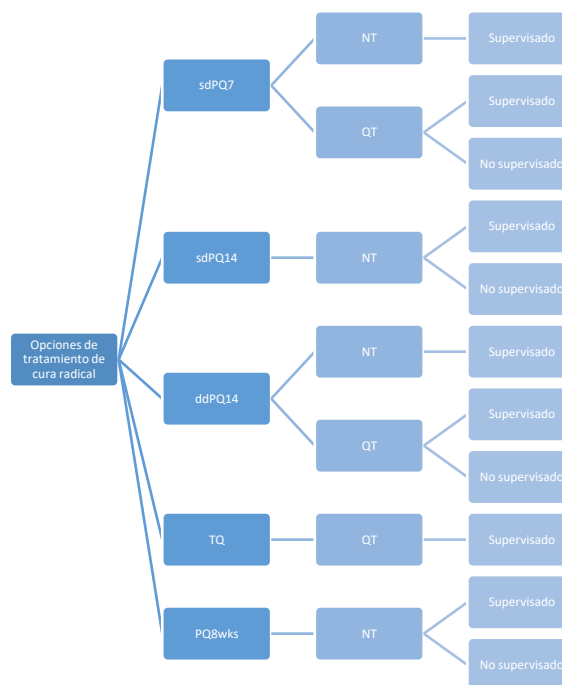
La efectividad y seguridad de la ddPQ administrada durante siete días (ddPQ7) se ha evaluado en un estudio multicéntrico. En comparación con la ddPQ14, la ddPQ7 no es inferior en términos de eficacia<sup>18</sup>. Sin embargo, debido a problemas relacionados con la tolerabilidad, la ddPQ7 y los limitados datos relativos a la seguridad en individuos con G6PDd, este tratamiento no está recomendado por la OMS y no se tiene en cuenta en esta herramienta.

#### *Primaquina semanal durante ocho semanas*

Para las personas con deficiencia intermedia o grave de G6PD (definida por la OMS como un  $\leq 80$  % de actividad), se recomienda un tratamiento semanal con PQ (0,75 mg/kg/semana durante ocho semanas, o una dosis total de 6 mg/kg)<sup>8</sup>. Aunque no se han publicado estudios en personas con deficiencia de G6PD, se ha demostrado que este régimen es muy efectivo en comparación con los regímenes estándar de 14 días<sup>21,22</sup>. Recientemente, como subestudio del ensayo IMPROV, este régimen de ocho semanas resultó ser igualmente efectivo y seguro en términos de efectividad para prevenir la recidiva en relación con sdPQ14 (Ley-Thriemer, comunicación personal). Este régimen se utiliza, en primer lugar, en el tratamiento de individuos con deficiencia de G6PD intermedia o grave, y como posible tratamiento de primera línea en comunidades en las que podría existir un alto riesgo de hemólisis inducida por las 8-aminoquinolinas, y no se dispone de pruebas de G6PD.

### Tafenoquina con prueba cuantitativa de G6PD

La TQ es una nueva monodosis de 8-aminoquinolinas que aborda los problemas de cumplimiento de la PQ. Una sola dosis es suficiente para el tratamiento porque el fármaco tiene una semivida larga de 14 días, que es 50 veces más larga que la de la PQ<sup>23</sup>. En estudios multicéntricos, la TQ ha demostrado que no es inferior a la sdPQ14 en la prevención de recidivas<sup>20</sup>. Sin embargo, como las 8-aminoquinolinas, la TQ también presenta un riesgo de hemólisis en pacientes con G6PDd. Con la primaquina, si se reconocen los signos tempranos de hemólisis, la morbilidad grave y la muerte asociadas a la hemólisis grave pueden prevenirse al interrumpir la administración continuada. Sin embargo, este enfoque no es posible para la TQ debido a su administración en dosis única. Por lo tanto, se requiere una prueba cuantitativa de G6PD antes de la administración de TQ, y la actividad severa o intermedia de G6PD (<70 %) es una contraindicación para su uso.



*Cuadro 1: Esta herramienta considera 11 esquemas de tratamiento basados en diferentes regímenes de tratamiento (varias dosis para PQ y TQ) y diferentes estrategias de administración (si se realiza la prueba cuantitativa de G6PD [QT] o NT, así como si la administración es supervisada o no supervisada).*

### Estrategia de administración de cura radical

La seguridad y la efectividad de los distintos regímenes de tratamiento de cura radical pueden mejorarse con estrategias de administración específicas. A efectos de esta herramienta, las estrategias de administración se refieren a los métodos mediante los cuales se pueden administrar los regímenes de tratamiento de cura radical, incluida la supervisión de la administración y el uso de pruebas de G6PD antes del tratamiento. La supervisión del tratamiento puede reforzar el cumplimiento y maximizar la efectividad. El tratamiento supervisado también sirve para permitir la detección temprana y la gestión de acontecimientos adversos, optimizando así la seguridad. La prueba de G6PD antes del tratamiento ayuda a identificar a los pacientes con riesgo de episodios hemolíticos asociados a las 8-aminoquinolinas.

### Esquemas de tratamiento de cura radical

A efectos de esta herramienta, el esquema de cura radical se refiere a las diferentes combinaciones de regímenes de tratamiento de cura radical y estrategias de administración de cura radical. Por ejemplo, hay cuatro esquemas de tratamiento asociados a sdPQ14:

- con pruebas cuantitativas de G6PD y tratamiento supervisado;
- con pruebas cuantitativas de G6PD y tratamiento no supervisado;

- sin pruebas cuantitativas y tratamiento supervisado;
- sin pruebas cuantitativas y tratamiento no supervisado.

## Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios

### Justificación del desarrollo de la herramienta

En la región de ALC, la sdPQ7 y la sdPQ14 se utilizan actualmente para la cura radical. PQ8wks es un régimen alternativo cuando se confirma o sospecha G6PDd, o no se dispone de pruebas. Tanto la ddPQ14 como la TQ están siendo consideradas por los responsables de la formulación de políticas, pero estas requieren la prueba de G6PD, junto con la supervisión de la administración con el fin de mejorar el cumplimiento o la seguridad. Véase el gráfico I, en el que se muestran los diferentes esquemas de tratamiento basados en el tipo de fármaco y la dosis, y las diferentes estrategias de administración, es decir, si se realiza la prueba cuantitativa de G6PD (QT) o NT, y si la administración es supervisada o no supervisada. En esta herramienta se consideran once esquemas de tratamiento diferentes. Nótese que para la sdPQ7 y la ddPQ14, la administración no supervisada y sin pruebas (NT) no se considera como opción debido al riesgo de hemólisis inducida por PQ. Para la sdPQ14 y la PQ8wks, QT no se incluye como opción porque se prevé que la sdPQ7, la ddPQ14 o la TQ son más efectivas cuando QT es factible. Para la TQ, NT no es una opción debido a las instrucciones del fabricante, y la administración no supervisada no es una opción debido a la viabilidad de la administración supervisada para la dosis única.

### ¿A quién está destinada esta herramienta?

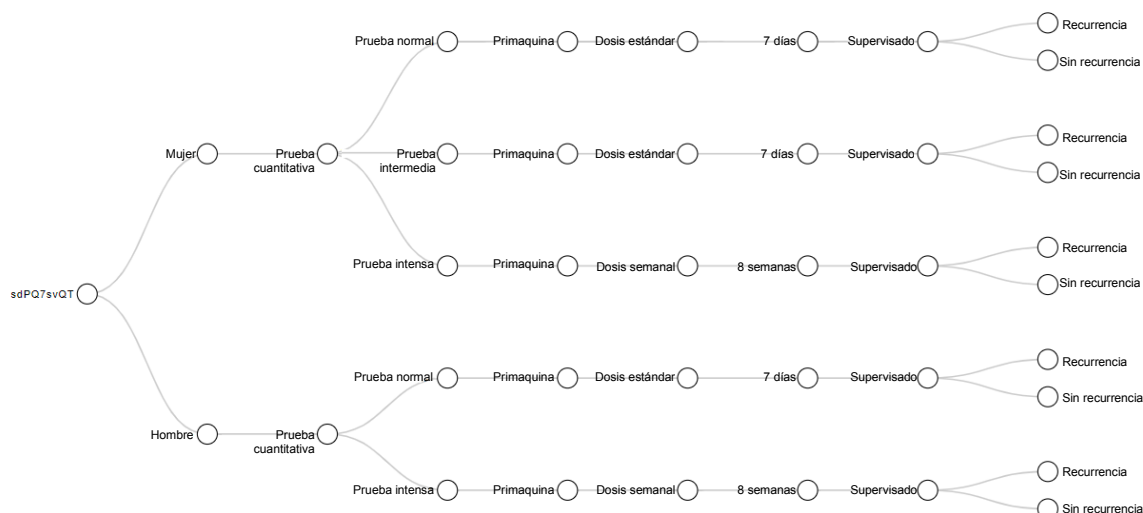
Esta herramienta fue desarrollada para ser utilizada por los Programas Nacionales de Malaria y los Ministerios de Salud en la región de ALC para respaldar la toma de decisiones con respecto a la efectividad segura y óptima de los regímenes de tratamiento de cura radical y las estrategias de administración a nivel nacional y subnacional. Sin embargo, otras regiones pueden encontrar útil la herramienta en su forma actual o pueden adaptarla a su uso. La herramienta no tiene por objetivo ofrecer una recomendación específica sobre el régimen de tratamiento óptimo en un contexto específico. Su finalidad es más bien brindar información para el proceso de toma de decisiones, que en, última instancia, tendrá en cuenta factores no considerados en esta herramienta (por ejemplo, el costo, la capacidad del sistema sanitario y la fiabilidad de los datos disponibles en función del contexto local).

### ¿Qué es la Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios?

La Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios es una aplicación que tiene en cuenta el riesgo de hemólisis asociado a las 8-aminoquinolinas y compara los beneficios de la cura radical de la malaria por *P. vivax* (prevención de la recurrencia) de los 11 esquemas de tratamiento. La estrategia ideal de administración de cura radical maximizará los beneficios (prevención de la hemólisis y la muerte) y minimizará los riesgos (recurrencia de la infección por *vivax*).

Para cada uno de los 11 esquemas de tratamiento, la herramienta utiliza un modelo de árbol de decisión para considerar todos los resultados de las vías posibles para las recurrencias. Los árboles de los 11 posibles esquemas de tratamiento se muestran en el Apéndice A. En el cuadro 2, se muestra un árbol para la sdPQ7 con pruebas cuantitativas de G6PD y con administración supervisada. Los resultados de cada punto de ramificación se guían por las entradas de datos. La proporción de hombres con resultados

de deficiencia o normales, y la proporción de mujeres con resultados de deficiencia, deficiencia intermedia o normales se calcula a partir de los datos de prevalencia de G6PDd y utilizando los supuestos de Hardy-Weinberg relativos a factores hereditarios. Los hombres tienden a mostrar resultados de deficiencia o normales más claros por ser hemigóticos, por lo que no se incluyen los hombres con resultados intermedios. En la práctica, los hombres pueden mostrar un resultado intermedio, aunque no está clara la importancia de este hecho en relación con el riesgo de hemólisis. A medida que se recopilen más pruebas, la herramienta podrá modificarse según corresponda.



*Cuadro 2: A continuación, se muestran los posibles resultados para los casos femeninos y masculinos de P. vivax para dosis estándar de primaquina administrada durante siete días con supervisión y con pruebas de G6PD.*

El programa proporciona datos relativos a la epidemiología de la malaria, la deficiencia de G6PD y designa el emplazamiento de interés como de bajo o alto riesgo de eventos hemolíticos. En cuanto al riesgo de recurrencias para los diferentes regímenes de tratamiento, supervisado o no supervisado, la herramienta proporciona valores predeterminados basados en los datos disponibles de la región de ALC a través de un modelo en línea elaborado en RStudio Shiny, un paquete de R que habilita sitios web interactivos. Estas entradas pueden modificarse si otras representan mejor el emplazamiento de interés.

Para un emplazamiento determinado, la herramienta también permite a las partes interesadas utilizar dos esquemas diferentes y comparar la cantidad de recurrencias previstas, si los esquemas de tratamiento se utilizan en diferentes niveles o proporciones. Los datos de resultados de cada régimen de tratamiento y estrategia de administración se incluyen en una tabla y en gráficos autogenerados, lo que facilita la comparación.

## Principios rectores del desarrollo de herramientas

En el proceso de diseño de la herramienta, se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones:

### Pruebas

La IM tenía como objetivo desarrollar una herramienta basada en las pruebas disponibles en la región en relación con las recurrencias asociadas a las diferentes estrategias de administración de la cura radical de *P. vivax* y los riesgos de hemólisis asociada a las 8-aminoquinolinas. Véase el apéndice B para consultar las aportaciones de pruebas sobre las recurrencias. Los datos relativos al riesgo de hemólisis asociada a las 8-aminoquinolinas son limitados. De este modo, las designaciones de mayor riesgo frente a menor riesgo para los diferentes esquemas de tratamiento y estrategias de administración se guían por la opinión de expertos de la Organización Panamericana de la Salud (véase la sección “Determinar el escenario o escenarios de cura radical”, Paso 2 a continuación).

### Transparencia y sencillez

Los modelos de decisión pueden ser complejos y poco transparentes, lo que dificulta su comprensión y, por lo tanto, la confianza de los responsables de la toma de decisiones. La IM buscaba desarrollar un modelo sencillo y transparente que fuera accesible para la mayoría de los administradores de programas contra la malaria con formación básica en salud pública o clínica. El enfoque del árbol de decisión es un modelo determinista que permite calcular fácilmente las salidas resultantes de las entradas. Además, la herramienta se ha simplificado para centrarse en unos pocos valores clave de entrada y salida.

### Costo

Aunque los costos y la rentabilidad son consideraciones clave para las decisiones sobre políticas, esta herramienta se centra en el riesgo de hemólisis y los beneficios en términos de recurrencias evitadas. Esto se debe a la afirmación de que los factores económicos locales y las consideraciones de costo podrían variar en toda la región de ALC, mientras que las consideraciones de riesgo-beneficio se mantendrían similares. Además, se consideró que un análisis de riesgos y beneficios precedería a las consideraciones de costos.

### Comparaciones múltiples

En las evaluaciones de nuevas estrategias de administración de tratamientos, se suele comparar una nueva estrategia de administración de tratamientos con el tratamiento estándar. Dada la gran variedad de estrategias de administración disponibles para la cura radical de *P. vivax*, así como el esquema de tratamiento supervisado frente al no supervisado, o el uso o no de pruebas de G6PD, la herramienta está diseñada para permitir la comparación entre todos los esquemas posibles (cuadro I). Esto también permite una aplicación variada a distintos niveles, en función de la viabilidad de las estrategias de administración.

### Facilidad de uso

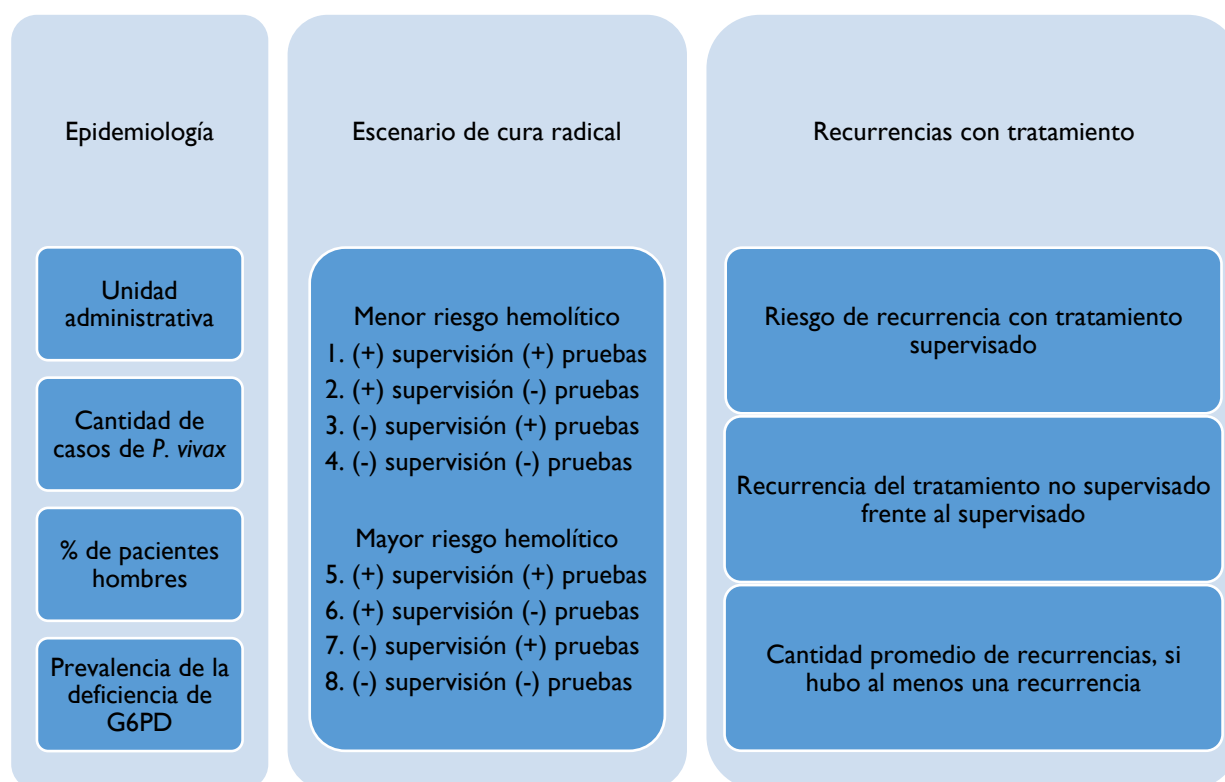
Para maximizar la facilidad de uso, la aceptación por parte de los usuarios y facilitar el proceso iterativo, la herramienta es accesible en Internet a través de una aplicación Shiny de acceso abierto, y los datos pueden introducirse y modificarse fácilmente a través de una interfaz sencilla y fácil de usar. Los resultados se presentan en forma de tablas y gráficos que pueden descargarse y compartirse.

### Proceso iterativo

El código de la aplicación Shiny y sus cálculos se ponen a disposición del usuario. La herramienta tiene por objeto generar un proceso iterativo en el que los valores de entrada puedan actualizarse para incluir nuevos esquemas de tratamiento y otras pruebas nuevas relativas a la eficacia o efectividad del tratamiento. A medida que se disponga de más datos sobre el riesgo hemolítico de las 8-aminoquinolinas, la herramienta podrá revisarse para generar estimaciones específicas de los eventos hemolíticos o las muertes asociadas a los distintos esquemas de tratamiento.

### ¿Cómo se utiliza la Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios?

La Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios hace referencia a este documento narrativo y a la herramienta de la aplicación Shiny que le acompaña, que deben utilizarse siempre en forma conjunta. El usuario puede familiarizarse primero con la herramienta de la aplicación Shiny. Se puede acceder a la herramienta en inglés o español en [https://ucsf-mei.shinyapps.io/RiskBenefitTool\\_en/](https://ucsf-mei.shinyapps.io/RiskBenefitTool_en/) o [https://ucsf-mei.shinyapps.io/RiskBenefitTool\\_es/](https://ucsf-mei.shinyapps.io/RiskBenefitTool_es/), respectivamente. El código R y los datos de entrada por defecto para la aplicación Shiny están disponibles en <https://github.com/XueWuUCSF/Risk-Benefit-Tool> y pueden revisarse o modificarse para los fines del programa (apéndice F). A continuación, el usuario recopila e ingresa los datos, lo que se resume en el cuadro 3. Es obligatorio completar todos los campos de introducción de datos programáticos para poder utilizar la herramienta. Cada entrada de datos programática requiere la identificación de un valor absoluto o de un rango de datos. Si no hay rango, se puede introducir el mismo valor como valor mínimo y máximo. Luego, la aplicación Shiny genera tablas y gráficos que permiten comparar los distintos esquemas de tratamiento para diferentes escenarios. A continuación, se detallan las instrucciones paso a paso.



*Cuadro 3: Entradas de datos programáticos por categoría. Las pruebas se refieren a las pruebas de G6PD. La supervisión se refiere al tratamiento supervisado para reforzar el cumplimiento. Para obtener más detalles, véase el apéndice D.*

## Paso 1: Ingresar información epidemiológica

### Entradas del modelo

Cambiar los valores para variar las entradas del modelo

Epidemiología

Escenarios

Riesgo de recurrencia con supervisión

Riesgo de recurrencia sin supervisión

Cantidad promedio de recurrencias

Pais

Cantidad de casos de *P. vivax*

10000

Porcentaje de pacientes hombres infectados por *P. vivax*

mínimo

0%

60%

100%

máximo

0%

60%

100%

Prevalencia de la deficiencia de G6PD

mínimo

0%

100%

máximo

4.9%

100%

Riesgo hemolítico en el emplazamiento

Bajo

Bajo

Alto

Cuadro 4: Entradas del modelo de la aplicación Shiny, Epidemiología

Véase en el cuadro 4 la primera pestaña de entradas de la herramienta, Epidemiología. El usuario determina la unidad administrativa de interés, que puede ser a nivel nacional, regional o subregional. El usuario recopila información sobre la epidemiología de la malaria por *P. vivax* en esta zona, incluido el número de casos anuales y la proporción de casos que se dan en hombres. Idealmente, estos datos se obtienen a partir de datos de vigilancia de alta calidad. El sexo tiene relevancia en la práctica, ya que la G6PDd está ligada al cromosoma X y los hombres hemicigotos presentan niveles graves de deficiencia, mientras que las mujeres homocigotas pueden presentar una deficiencia grave y las heterocigotas niveles intermedios de deficiencia.

A continuación, también se pide al usuario que facilite datos sobre la prevalencia de la G6PDd en hombres. Este valor de entrada tiene implicaciones para los resultados de las pruebas de G6PD, que influyen en la elección del tratamiento. Reconociendo que puede no disponerse de datos de calidad sobre la G6PDd, o que la prevalencia de la G6PDd puede variar según la geografía de un país, la herramienta permite introducir una estimación mínima y máxima. Si no se dispone de estimaciones de G6PDd de la zona de interés, el usuario puede optar por considerar valores de geografías cercanas y en consideración del origen racial, que tiene implicaciones para el tipo de variante.

Por último, el usuario introduce la configuración del riesgo hemolítico. Las opciones son la configuración de riesgo “bajo” frente a la de riesgo “alto”. La herramienta sirve para comparar la cantidad de recurrencias de las estrategias de administración del tratamiento de cura radical entre los entornos de

Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios de la cura radical de *Plasmodium vivax*

17

menor y mayor riesgo hemolítico en la unidad administrativa de interés identificada. El usuario define los umbrales de menor y mayor riesgo hemolítico a partir de los datos disponibles de la zona. Debido a la falta de datos sobre la hemólisis asociada a las 8-aminoquinolinas, la herramienta no especifica los factores que constituyen un riesgo menor frente a un riesgo mayor. Aunque algunos expertos podrían considerar una prevalencia de G6PDd del cinco por ciento como punto límite para distinguir los niveles de riesgo, no existen datos que fundamenten esta recomendación. Otros factores a tener en cuenta son los siguientes: Tipo de variante de G6PD y capacidad del sistema sanitario para detectar y gestionar eventos hemolíticos.

## *Paso 2: Determinar los escenarios de cura radical*

En las tablas 1 y 2, se muestran los regímenes de tratamiento que pueden considerarse para diferentes escenarios de administración. En zonas en las que no hay administración supervisada de fármacos ni pruebas de G6PD, la sdPQ14 es una opción independientemente del riesgo hemolítico (escenarios 4 y 8). Si se dispone de tratamiento supervisado, pero no de pruebas de G6PD, la sdPQ14 y la sdPQ7 son opciones independientemente del riesgo hemolítico (escenarios 2 y 6). Entre las zonas de bajo y alto riesgo, los únicos esquemas de administración diferentes, que se muestran en negrita, se dan en situaciones en las que la prueba de G6PD no está disponible: ddPQ14 es una opción en las zonas de bajo riesgo en las que se realiza supervisión (Escenario 2), y PQ8 semanas es una opción en las zonas de alto riesgo. Mientras que PQ8weeks se recomienda en entornos en los que puede administrarse bajo supervisión (escenario 6), puede considerarse en entornos en los que no se dispone de supervisión, ya que es, potencialmente, más eficaz que la sdPQ14 (escenario 8)<sup>3</sup>. Por último, independientemente del riesgo hemolítico o de si puede proporcionarse tratamiento supervisado, la sdPQ7, la ddPQ14 y la TQ son opciones si se dispone de pruebas de G6PD (escenarios 1, 3, 5 y 7).

*Tabla 1: Estrategias de administración con menor riesgo hemolítico*

|                 | Pruebas de G6PD                  | Sin pruebas de G6PD                  |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Supervisión     | Escenario 1<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 2<br>sdPQ7, sdPQ14, ddPQ14 |
| Sin supervisión | Escenario 3<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 4<br>sdPQ14                |

*Tabla 2: Estrategias de administración con mayor riesgo hemolítico*

|                 | Pruebas de G6PD                  | Sin pruebas de G6PD                  |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Supervisión     | Escenario 5<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 6<br>sdPQ7, sdPQ14, PQ8wks |
| Sin supervisión | Escenario 7<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 8<br>sdPQ14, PQ8wks        |

La capacidad de proporcionar pruebas cuantitativas de G6PD antes del tratamiento de cura radical y la provisión de tratamiento supervisado pueden variar dentro de una zona (por ejemplo, un país, una región o un municipio local). Las zonas rurales o urbanas pueden utilizar diferentes estrategias de administración debido a las diferencias en la capacidad del sistema sanitario. Podrían utilizarse diferentes estrategias para

los individuos  $\geq 16$  años frente a los individuos  $< 16$  años. Podrían utilizarse diferentes estrategias de administración para las poblaciones móviles frente a las residentes debido a la viabilidad de llevar a cabo un tratamiento supervisado y la farmacovigilancia. Así, dentro de una unidad administrativa de interés, en la que el riesgo hemolítico es similar en todas partes, la herramienta permite considerar dos escenarios. Por ejemplo, se considera un distrito con bajo riesgo hemolítico en todo el territorio, 4000 casos de vivax al año y sin capacidad del sistema sanitario para realizar pruebas de G6PD. Mientras que el estándar de atención actual consiste en no realizar supervisión (Escenario 4: sin supervisión, sin pruebas de G6PD, Tabla 3 y Tabla 4a), el distrito está considerando aumentar la supervisión (Escenario 2: con supervisión, sin pruebas de G6PD) (Tabla 3). En las tablas 4b a 4e, se muestran situaciones en las que el 25 %, el 50 %, el 75 % o el 100 % de los casos podrían recibir supervisión. A continuación, la herramienta calcula el número de recurrencias que se prevén si se utilizan distintos regímenes.

Tabla 3: Estrategias de administración con menor riesgo hemolítico

|                 | Pruebas de G6PD                  | Sin pruebas de G6PD                  |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Supervisión     | Escenario 1<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 2<br>sdPQ7, sdPQ14, ddPQ14 |
| Sin supervisión | Escenario 3<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 4<br>sdPQ14                |

Tabla 4a: Ejemplo de área de bajo riesgo hemolítico en la que la estrategia actual de administración de cuidados estándar es el escenario 4, sin supervisión y sin pruebas de G6PD.

| Cantidad de casos de <i>P. vivax</i> en una subzona | Estrategia de administración | Esquema de tratamiento 1 | Esquema de tratamiento 2 | Esquema de tratamiento 3 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| n=1000                                              | Escenario 4                  | sdPQ14                   | sdPQ14                   | sdPQ14                   |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |

Tabla 4b: Ejemplo de zona de bajo riesgo hemolítico en la que se consideran dos enfoques de tratamiento diferentes: el 75 % sigue recibiendo la estrategia de tratamiento estándar (Escenario 4) y el 25 % recibe la estrategia de tratamiento del Escenario 2. Existen 3 esquemas de tratamiento diferentes para el Escenario 2.

| Cantidad de casos de <i>P. vivax</i> en una subzona | Estrategia de administración | Esquema de tratamiento 1 | Esquema de tratamiento 2 | Esquema de tratamiento 3 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| n=1000                                              | Escenario 2                  | sdPQ7                    | sdPQ14                   | ddPQ14                   |
| n=1000                                              | Escenario 4                  | sdPQ14                   | sdPQ14                   | sdPQ14                   |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |

Tabla 4c: Ejemplo de zona de bajo riesgo hemolítico en la que se consideran dos enfoques de tratamiento diferentes: el 50 % sigue recibiendo la estrategia de administración de cuidados estándar (Escenario 4) y el 50 % recibe una estrategia de administración del Escenario 2. Existen 3 esquemas de tratamiento diferentes para el Escenario 2.

| Cantidad de casos de <i>P. vivax</i> en una subzona | Estrategia de administración | Esquema de tratamiento 1 | Esquema de tratamiento 2 | Esquema de tratamiento 3 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| n=1000                                              | Escenario 2                  | sdPQ7                    | sdPQ14                   | ddPQ14                   |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              | Escenario 4                  | sdPQ14                   | sdPQ14                   | sdPQ14                   |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |

Tabla 4d: Ejemplo de zona de bajo riesgo hemolítico en la que se consideran dos enfoques de tratamiento diferentes: el 25 % sigue recibiendo la estrategia de administración de cuidados estándar (Escenario 4) y el 75 % recibe una estrategia de administración del Escenario 2. Existen 3 esquemas de tratamiento diferentes para el Escenario 2.

| Cantidad de casos de <i>P. vivax</i> en una subzona | Estrategia de administración | Esquema de tratamiento 1 | Esquema de tratamiento 2 | Esquema de tratamiento 3 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| n=1000                                              | Escenario 2                  | sdPQ7                    | sdPQ14                   | ddPQ14                   |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              | Escenario 4                  | sdPQ14                   | sdPQ14                   | sdPQ14                   |

Tabla 4e: Ejemplo de zona de bajo riesgo hemolítico en la que todas las zonas reciben una estrategia de administración del escenario 2 con supervisión, pero sin pruebas de G6PD.

| Cantidad de casos de <i>P. vivax</i> en una subzona | Estrategia de administración | Esquema de tratamiento 1 | Esquema de tratamiento 2 | Esquema de tratamiento 3 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| n=1000                                              | Escenario 2                  | sdPQ7                    | sdPQ14                   | ddPQ14                   |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |
| n=1000                                              |                              |                          |                          |                          |

La segunda pestaña de entradas (Escenarios) de la herramienta permite introducir entradas para un solo escenario o para dos escenarios (cuadros 5a-c). En la parte inferior izquierda de esta pestaña, el usuario ingresa la estrategia de administración para un único escenario. Se pueden seleccionar “todos” o cuatro escenarios (para un emplazamiento de bajo o alto riesgo), o se puede seleccionar un único escenario. A la derecha, el usuario proporciona las entradas de la estrategia de administración para dos escenarios y,

luego, ingresa la proporción de pacientes que recibirán un esquema de tratamiento para el Escenario A, la proporción restante, o uno menos la proporción introducida en el Escenario A, se aplica automáticamente al esquema de tratamiento para el Escenario B. La proporción puede establecerse como cualquier valor entre 0 % y 100 %.

Para un único escenario de tratamiento, la elección de “todos” genera cuatro gráficos de barras para cuatro escenarios diferentes, y estos gráficos pueden compararse para fundamentar la toma de decisiones. Sin embargo, para dos escenarios, la elección de “todos” genera muchos resultados que pueden ser difíciles de interpretar. Por ello, se recomienda que, en el caso de dos escenarios, el análisis se limite a la elección de dos escenarios específicos (véanse los cuadros 5c y 5d, y la prueba previa del ejemplo de dos escenarios).

La herramienta sirve para comparar la cantidad de recurrencias de las estrategias de administración del tratamiento de cura radical entre los entornos de menor y mayor riesgo hemolítico en la unidad administrativa de interés identificada. El usuario define los umbrales de menor y mayor riesgo hemolítico a partir de los datos disponibles de la zona. Debido a la falta de datos sobre la hemólisis asociada a las 8-aminoquinolinas, la herramienta no especifica los factores que constituyen un riesgo menor frente a un riesgo mayor. Aunque algunos expertos podrían considerar una prevalencia de G6PDd del cinco por ciento como punto límite para distinguir los niveles de riesgo, no existen datos que fundamenten esta recomendación. Otros factores a tener en cuenta son los siguientes: Tipo de variante de G6PD y capacidad del sistema sanitario para detectar y gestionar eventos hemolíticos.

### Entradas del modelo

Cambiar los valores para variar las entradas del modelo

**Epidemiología**

**Escenarios**

Riesgo de recurrencia con supervisión

Riesgo de recurrencia sin supervisión

Cantidad promedio de recurrencias

**Escenario de tratamiento único**

Todos

- Todos
- Supervisado + Prueba cuantitativa
- No supervisado + Prueba cuantitativa
- Supervisado + Sin pruebas
- No supervisado + Sin pruebas

**Dos escenarios de tratamiento**

Para aquellos emplazamientos en los que puedan utilizarse diferentes escenarios de tratamiento en distintas zonas:  
Proporción de población en la zona A

0% 50% 100%

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Proporción en la zona B = 1 - Proporción en la zona A

**Escenario de tratamiento en la zona A**

Todos

**Escenario de tratamiento en la zona B**

Todos

*Cuadro 5a: Entradas del modelo de la aplicación Shiny, Escenario de tratamiento único, considerando todos los escenarios*

## Entradas del modelo

Cambiar los valores para variar las entradas del modelo

Epidemiología

Escenarios

Riesgo de recurrencia con supervisión

Riesgo de recurrencia sin supervisión

Cantidad promedio de recurrencias

Escenario de tratamiento único

Todos

Dos escenarios de tratamiento

Para aquellos emplazamientos en los que puedan utilizarse diferentes escenarios de tratamiento en distintas zonas:  
La proporción de población en la zona A

0% 50% 100%

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Proporción en la zona B = 1 - Proporción en la zona A

Escenario de tratamiento en la zona A

Supervisado + Sin prueba

Todos

Supervisado + Prueba cuantitativa

No supervisado + Prueba cuantitativa

Supervisado + Sin pruebas

*Cuadro 5b: Entradas del modelo de la aplicación Shiny, Dos escenarios de tratamiento diferentes, Supervisado+Sin pruebas (escenario 2) seleccionado para la zona A*

## Entradas del modelo

Cambiar los valores para variar las entradas del modelo

Epidemiología

Escenarios

Riesgo de recurrencia con supervisión

Riesgo de recurrencia sin supervisión

Cantidad promedio de recurrencias

Escenario de tratamiento único

Todos

Dos escenarios de tratamiento

Para aquellos emplazamientos en los que puedan utilizarse diferentes escenarios de tratamiento en distintas zonas:  
La proporción de población en la zona A

0%

50%

100%

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Proporción en la zona B = 1 - Proporción en la zona A

Escenario de tratamiento en la zona A

Supervisado + Sin pruebas

Escenario de tratamiento en la zona B

No supervisado + Sin pruebas

Todos

No supervisado + Prueba cuantitativa

Supervisado + Sin pruebas

No supervisado + Sin pruebas

**Cuadro 5c: Entradas del modelo de la aplicación Shiny, Dos escenarios de tratamiento diferentes, No supervisado+Sin pruebas (escenario 4) seleccionado para la zona B**

### **Paso 3: Revisar las entradas por defecto relativas a las recurrencias y modificarlas como se indica**

Para los diferentes regímenes de tratamiento, se proporcionan valores por defecto para el riesgo de recurrencia cuando la administración está supervisada, el riesgo de recurrencia cuando la administración no está supervisada y la cantidad promedio de recurrencias. Se pueden utilizar los valores por defecto, que se basan en una revisión de la documentación publicada en el momento de redactar este documento, o se pueden modificar los valores si el programa dispone de fuentes alternativas u opiniones de expertos que aporten datos diferentes. Véanse los cuadros 6a, 6b y 6c.

## Entradas del modelo

Cambiar los valores para variar las entradas del modelo

Epidemiología Escenarios Riesgo de recurrencia con supervisión Riesgo de recurrencia sin supervisión Cantidad promedio de recurrencias

Riesgo de recurrencia con tratamiento de cura radical supervisado



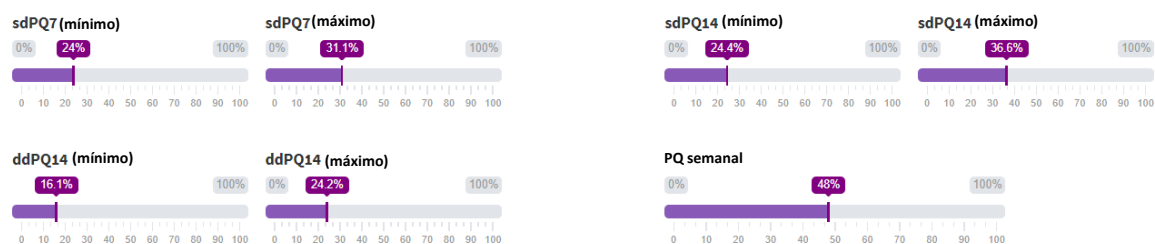
Cuadro 6a: Entradas del modelo de la aplicación Shiny, Riesgo de recurrencia con supervisión

## Entradas del modelo

Cambiar los valores para variar las entradas del modelo

Epidemiología Escenarios Riesgo de recurrencia con supervisión Riesgo de recurrencia sin supervisión Cantidad promedio de recurrencias

Riesgo de recurrencia con tratamiento de cura radical no supervisado



Cuadro 6b: Entradas del modelo de la aplicación Shiny, Riesgo de recurrencia sin supervisión

Entradas del modelo

Cambiar los valores para variar las entradas del modelo

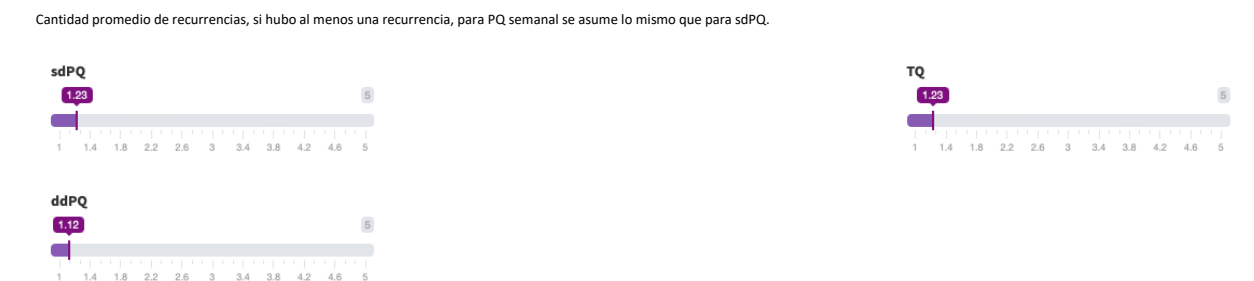
Epidemiología

Escenarios

Riesgo de recurrencia con supervisión

Riesgo de recurrencia sin supervisión

Cantidad promedio de recurrencias



Cuadro 6c: Entradas del modelo de la aplicación Shiny, Cantidad promedio de recurrencias

La pestaña de riesgo de recurrencia con supervisión se refiere al riesgo de recurrencia con determinados regímenes de tratamiento administrados como parte de una administración supervisada. A nivel mundial, las cepas de *P. vivax* presentan diferentes patrones de recidiva y, siempre que sea posible, los datos sobre la eficacia del tratamiento deben obtenerse a nivel regional, o dentro del país de interés si se dispone de estos datos<sup>21,24</sup>. En algunos entornos, los datos de vigilancia de alta calidad de los casos clínicos y su seguimiento pueden utilizarse para estas estimaciones. La pestaña de riesgo de recurrencia sin supervisión se refiere al riesgo de recurrencia con determinados regímenes de tratamiento administrados sin supervisión. Estos valores pueden obtenerse directamente de estudios que miden la efectividad. Sin embargo, debido a la escasez de datos sobre la efectividad, la herramienta realiza estimaciones utilizando, en gran medida, las tasas de riesgos de los estudios en los que se comparan regímenes supervisados y no supervisados. A continuación, la herramienta aplica esas tasas de riesgo a los datos de la región relativos al riesgo de recurrencia del tratamiento supervisado para generar una estimación del riesgo de recurrencia con tratamiento no supervisado, y asumiendo una precisión del 20 % con respecto a esa estimación. La herramienta también asume que un régimen no supervisado no puede ser más efectivo que un régimen supervisado a la hora de prevenir las recurrencias.

Paso 4: Generar resultados para comparar esquemas de tratamiento para un único escenario

Una vez ingresados los datos de los pasos 1 a 3, la herramienta generará gráficos en los que se compararán los resultados de todos los esquemas de tratamiento en un escenario de cura radical. La herramienta proporciona una única tabla con las recurrencias informadas para los emplazamientos de interés que podrían ocurrir en el año siguiente. También se facilitan los resultados como proporción de los casos de *P. vivax*. En el apéndice B, se muestra un ejemplo con datos de entrada simulados.

Aunque el objetivo de esta herramienta es cuantificar y comparar las recurrencias asociadas a diferentes regímenes de tratamiento de cura radical y estrategias de administración, no se prevé que se utilice de

forma aislada para determinar la política de tratamiento de un país. Por el contrario, los resultados de la evaluación deben servir de base para la toma de decisiones, junto con consideraciones de factores contextuales como la aversión al riesgo, el costo y los efectos indirectos de la disminución de las recurrencias o las actividades de fortalecimiento del sistema sanitario (por ejemplo, pruebas de G6PD o supervisión del tratamiento) en la mejora de la calidad de vida, el fortalecimiento del sistema sanitario, la confianza en el sistema sanitario y los objetivos de eliminación y erradicación de la malaria (apéndice E).

#### *Paso 5: Generar resultados para comparar esquemas de tratamiento para dos escenarios*

La herramienta dispone de una pestaña que permite comparar hasta dos escenarios (apéndice C). El usuario introduce la proporción de la zona que refleja un escenario de estrategia de administración y, a continuación, la zona restante recibirá un escenario de estrategia de administración alternativo. A continuación, la herramienta compara las recurrencias de todos los esquemas posibles dada la proporción introducida.

### **Limitaciones**

La herramienta tiene varias limitaciones que los usuarios deben tener en cuenta. En primer lugar, las pruebas sobre el riesgo hemolítico asociado a las 8-aminoquinolinas son limitadas, lo que impide realizar estimaciones precisas de hemólisis o muertes para los distintos regímenes. Además, los datos relativos a la prevalencia de G6PDd son limitados y, cuando se dispone de ellos, proceden de encuestas comunitarias, lo que podría no reflejar el nivel de actividad de G6PD en las personas que tienen malaria y el riesgo de recurrencia con tratamiento. El nivel de hemólisis también puede variar en función de las variantes de G6PDd, aunque las pruebas al respecto son limitadas<sup>25</sup>. No obstante, a medida que se disponga de datos, la herramienta podrá mejorarse y, mientras tanto, las estrategias de administración propuestas en esta herramienta, a saber, las pruebas de G6PD y la supervisión del tratamiento, pueden ayudar a mitigar el riesgo de hemólisis.

Las pruebas relativas al riesgo de recurrencia asociado a los distintos regímenes de tratamiento y, especialmente, al tratamiento no supervisado, también son limitadas. Los estudios con datos más controlados de la región son difíciles de financiar y realizar. Además, estos estudios pueden ser difíciles de impulsar, sobre todo en ALC, donde la transmisión está disminuyendo. Cuando no se dispone de datos de ALC, la herramienta utiliza datos obtenidos fuera de la región. La herramienta también permite realizar un análisis de sensibilidad en el que se considera una serie de valores de entrada para esta variable<sup>16</sup>. Otro objetivo previsto de la herramienta es identificar las áreas en las que se necesitan datos más precisos. Si existe una incertidumbre considerable en torno a variables de entrada específicas, y el análisis de sensibilidad sugiere que esta variable es un factor importante de beneficio o riesgo, se deben considerar estudios para generar estimaciones más precisas de estas variables de entrada.

Otra limitación de la herramienta es que muchos factores difíciles de medir influyen en el riesgo y el beneficio y no se recopilan en esta herramienta (apéndice E). En el apéndice E de la herramienta, se ofrece una hoja de trabajo en la que estos factores difíciles de cuantificar pueden priorizarse y tenerse en cuenta como parte del proceso de toma de decisiones. Se recomienda a los usuarios que repasen las preguntas del apéndice E para identificar otros factores que puedan afectar a los resultados.

## Pasos futuros

### *Transferibilidad*

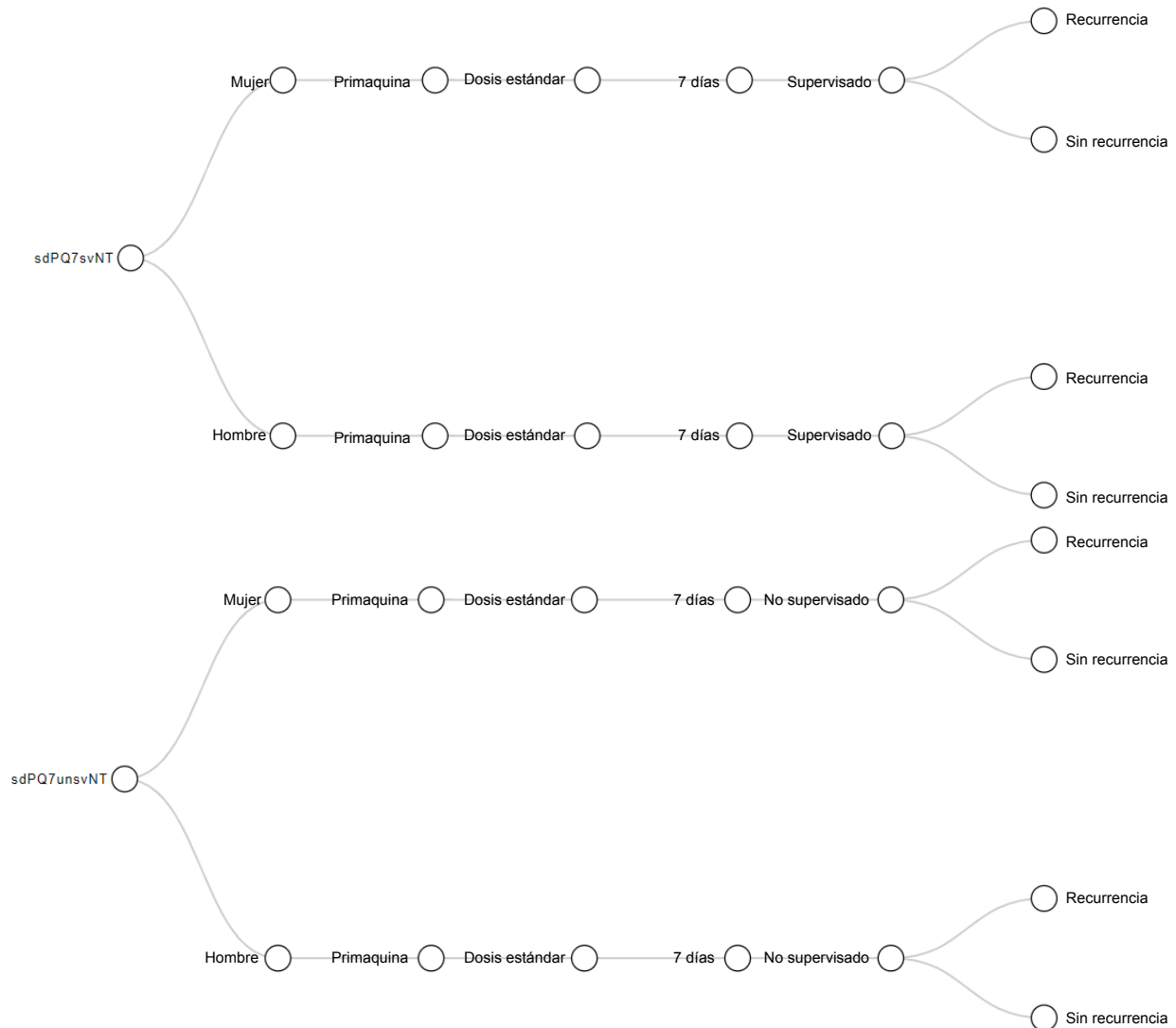
La Herramienta de evaluación de riesgos y beneficios puede utilizarse en otras zonas endémicas de *P. vivax* fuera de la región de ALC. La herramienta también puede adaptarse a los programas de administración masiva de medicamentos (MDA). Aunque no se pueden cuantificar los beneficios en términos de reducción de la transmisión (debido a la falta de datos controlados relativos a la MDA para *P. vivax*), la herramienta podría utilizarse para cuantificar los riesgos de hemólisis grave y muertes asociadas utilizando la población total a la que se dirige la MDA como tamaño de población de interés.

## Apéndices

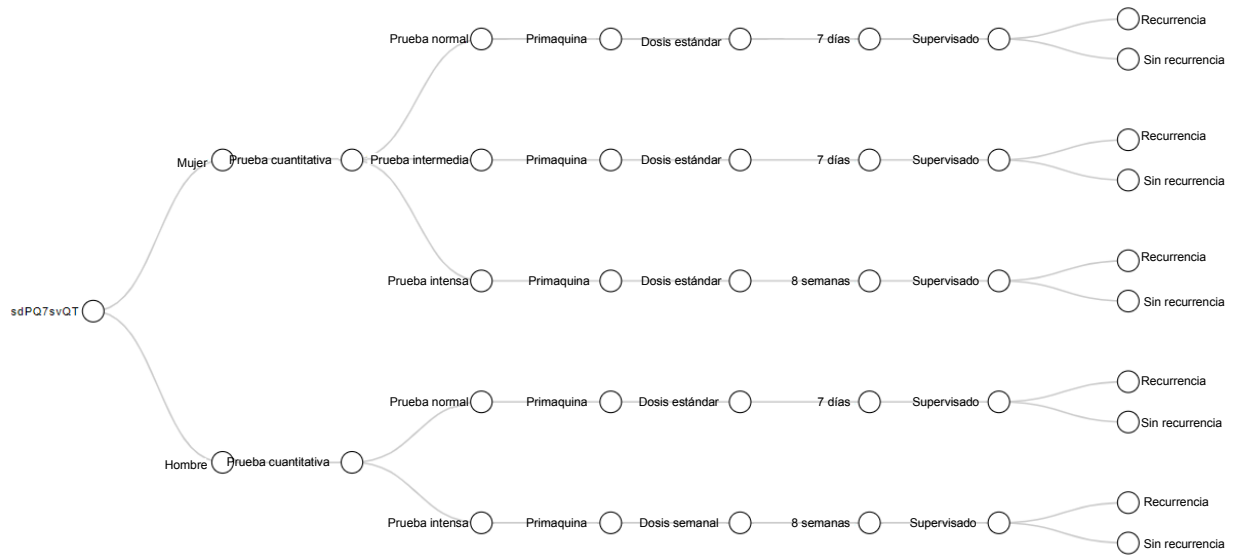
### Apéndice A: Árboles de algoritmos de decisión para 11 esquemas de tratamiento

#### I. Esquemas de tratamiento sdPQ7

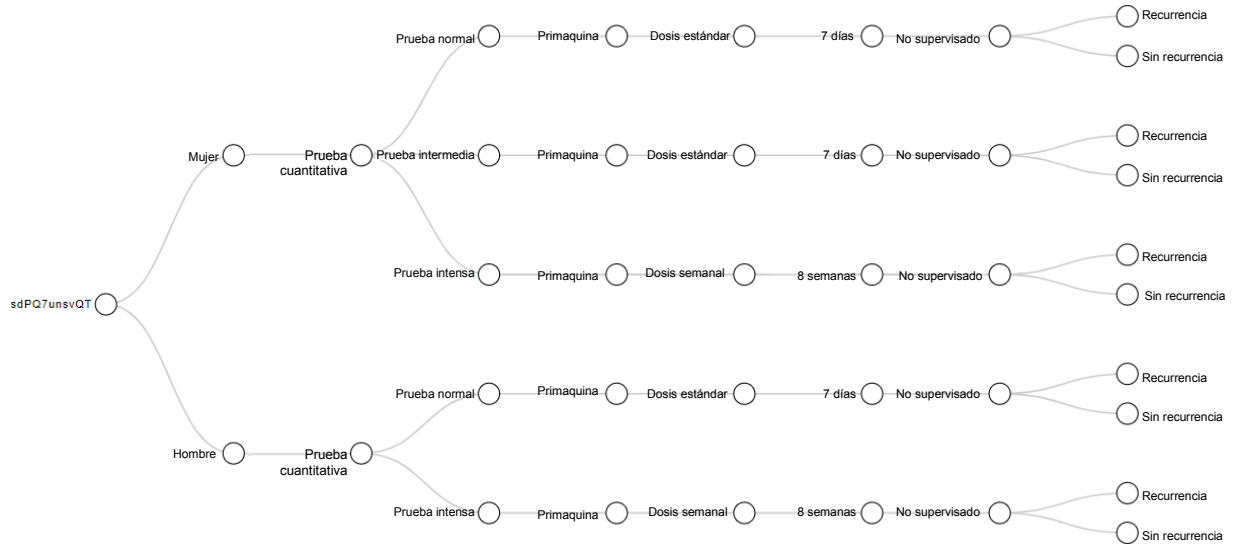
##### A. Sin pruebas, supervisado



## B. Prueba cuantitativa de G6PD, supervisado

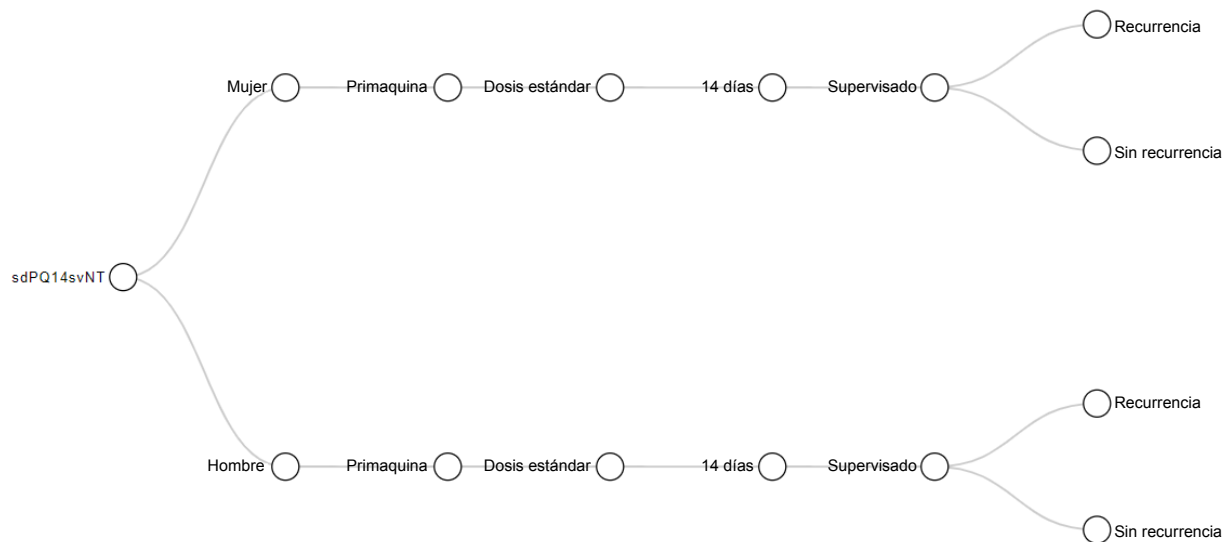


## C. Prueba cuantitativa de G6PD, no supervisado

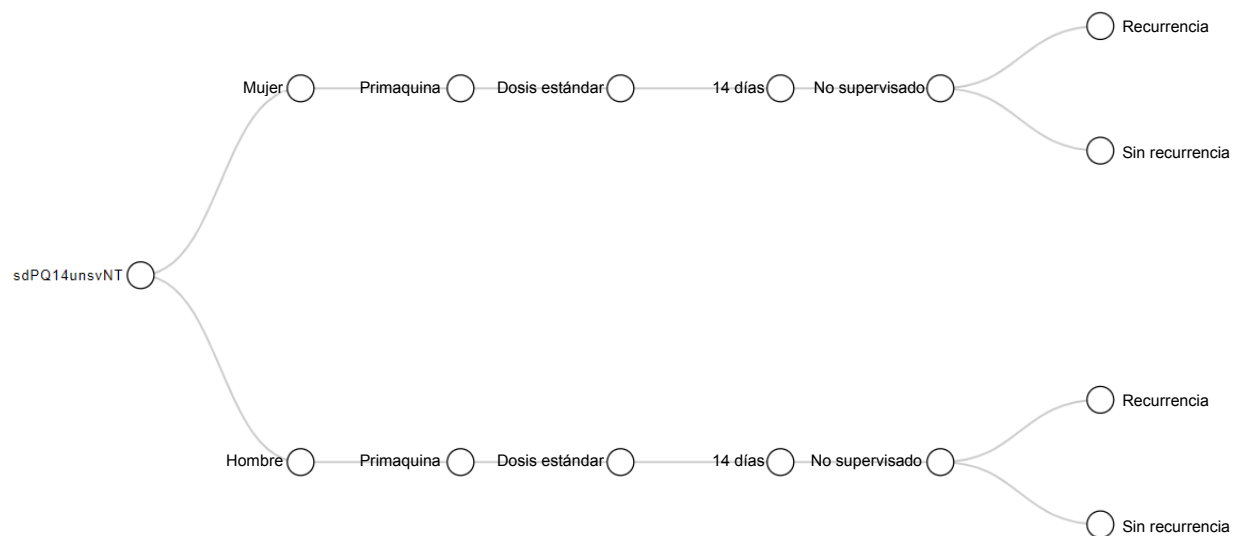


## 2. Esquemas de tratamiento sdPQI4

### A. Sin pruebas, supervisado

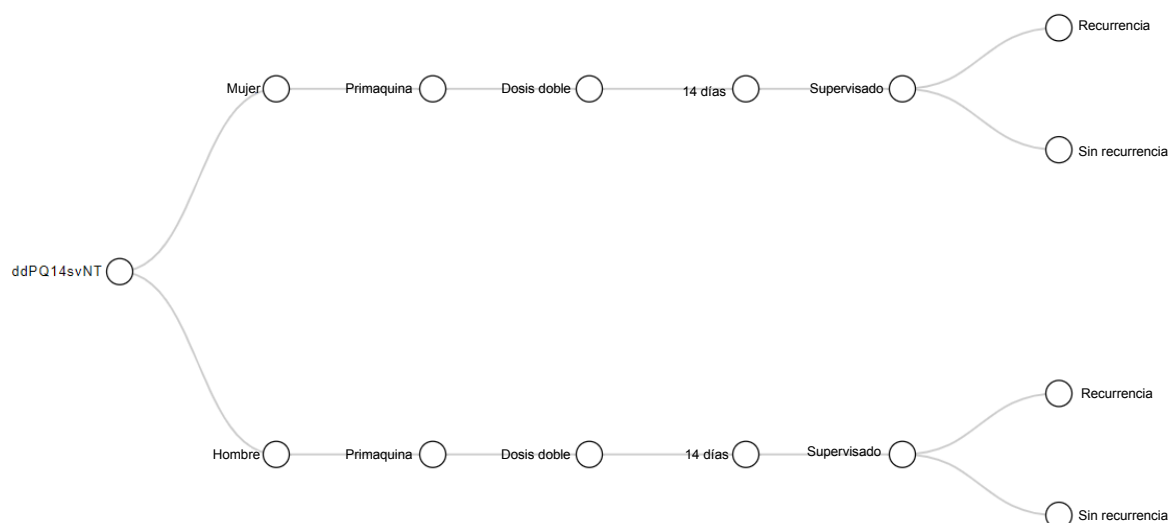


### B. Sin pruebas, no supervisado

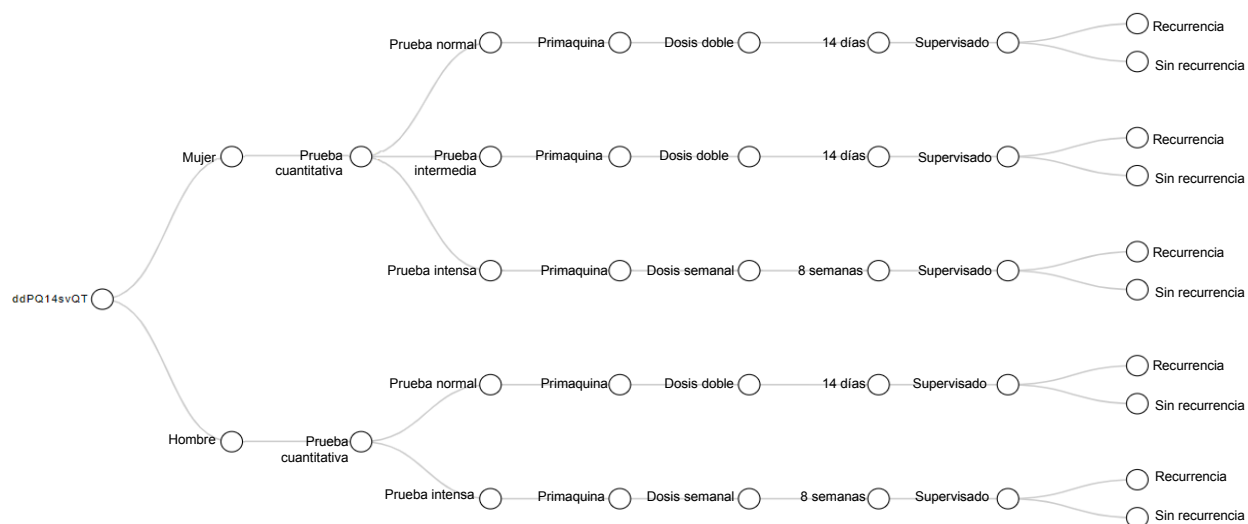


### 3. Esquemas de tratamiento ddPQ/4

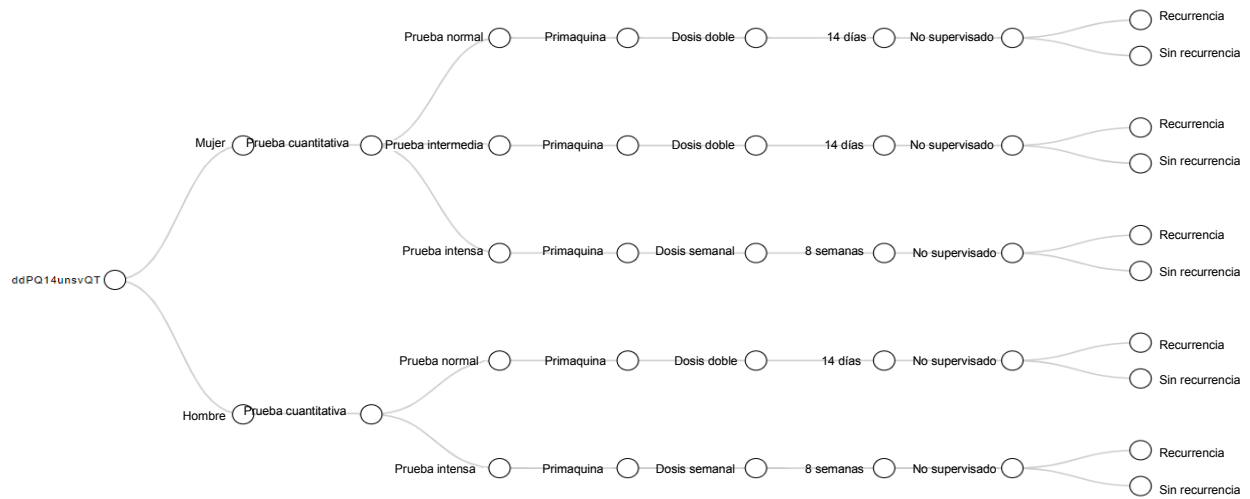
#### A. Sin pruebas, supervisado



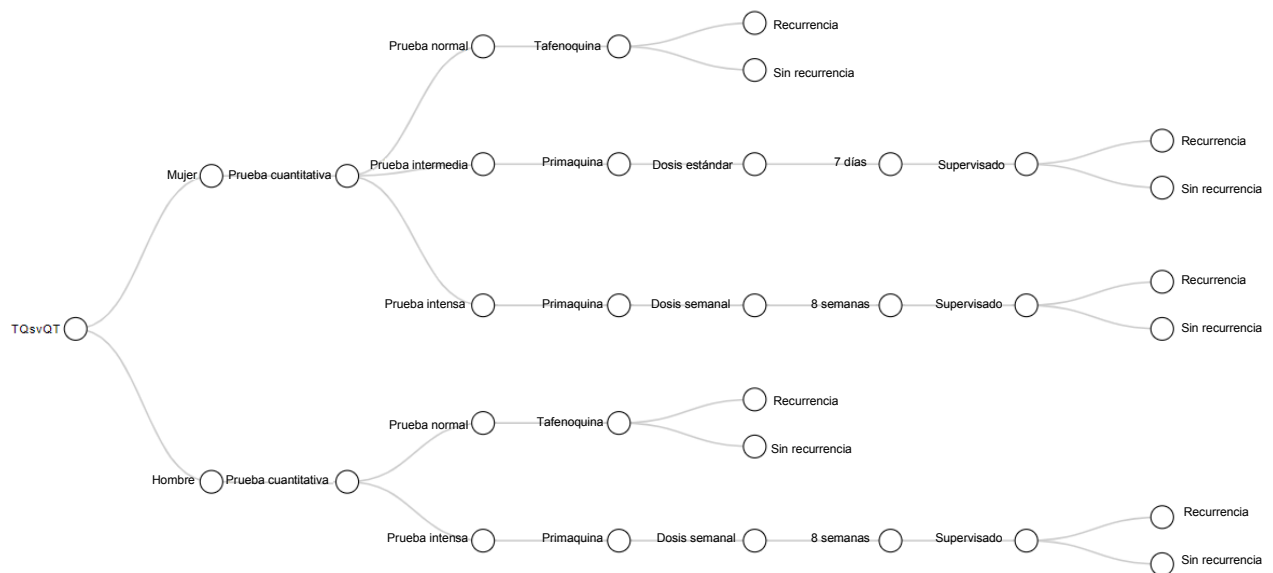
#### B. Prueba cuantitativa de G6PD, supervisado



### C. Prueba cuantitativa de G6PD, no supervisado

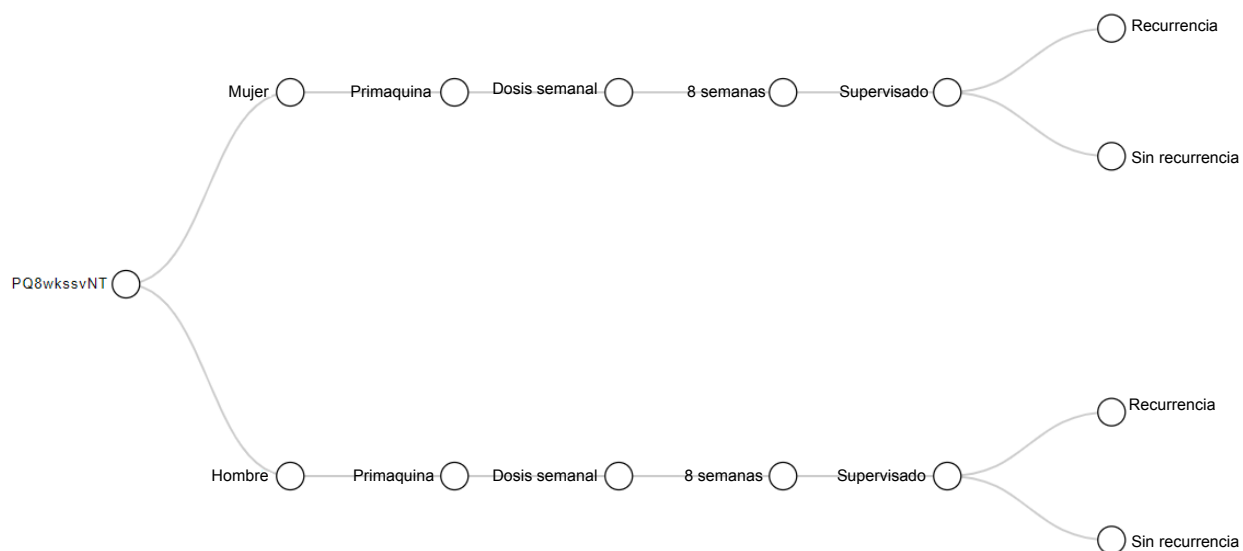


### 4. TQ, supervisado, prueba cuantitativa de G6PD

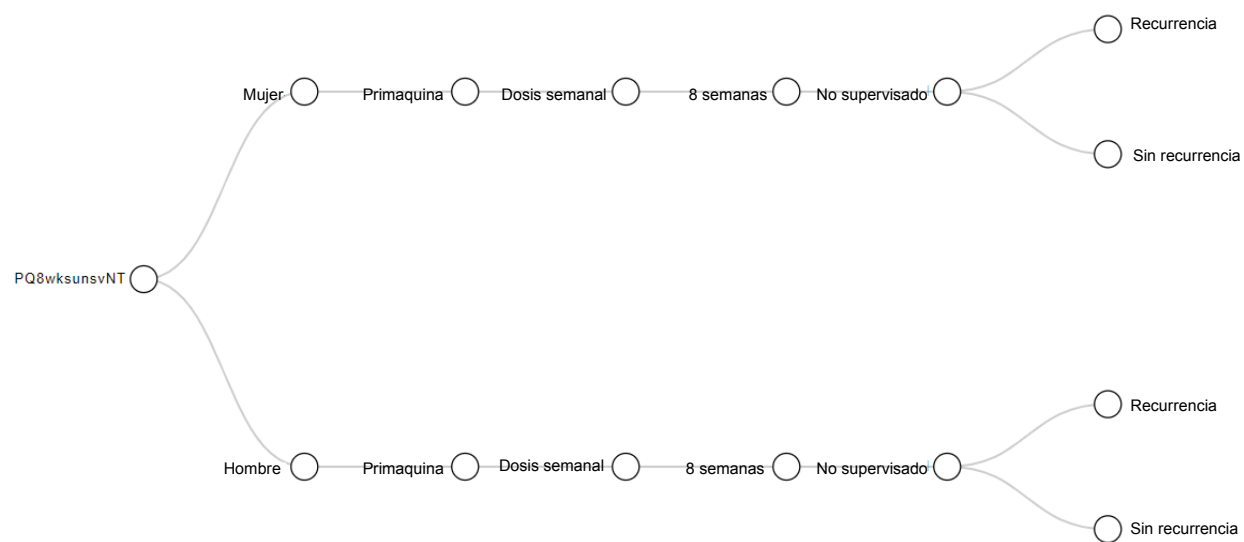


## 5. Esquemas de tratamiento PQ8wks

### A. Sin pruebas, supervisado



### B. Sin pruebas, no supervisado



## Apéndice B: Prueba previa del emplazamiento, escenario único

En este emplazamiento hipotético, la cantidad de casos anuales de *P. vivax* es de 10 000. De estos casos, el 60 % son hombres. También se muestran los valores de entrada por defecto para las recurrencias.

Apéndice B, Tabla I. Ingreso de datos para un emplazamiento hipotético, escenario único.

| Categorías                                         | Nom<br>bre<br>de la<br>etique<br>ta* | Entradas                                                                                                      | Valor de<br>entrada        | Referencia/Notas                                                                                            |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Información general                                |                                      | País                                                                                                          | Ejemplo                    | Cepa no amazónica                                                                                           |
|                                                    |                                      | Unidad<br>administrativa de<br>interés                                                                        | Ejemplo                    | Unidad administrativa a nivel<br>nacional, regional o distrital                                             |
|                                                    | Cant.                                | Cantidad de casos<br>de <i>P. vivax</i>                                                                       | 10000                      | Hipotético                                                                                                  |
|                                                    | PI.1                                 | Porcentaje de<br>pacientes hombres                                                                            | 60 %                       | Supuesto, en entornos<br>endémicos de malaria en<br>América Latina, hombres de<br>alto riesgo <sup>26</sup> |
| Consideraciones sobre el<br>esquema de tratamiento |                                      | Esquema de cura<br>radical utilizado<br>actualmente<br>(indicar si es<br>supervisado o no<br>supervisado)     | sdPQ14 (no<br>supervisado) | 0,25 mg/kg durante 14 días                                                                                  |
|                                                    |                                      | El sistema sanitario<br>puede proporcionar<br>tratamiento<br>supervisado, Sí/No                               | Sí/No                      | Ambos considerados                                                                                          |
|                                                    |                                      | El sistema sanitario<br>puede realizar<br>pruebas de G6PD<br>en el punto de<br>atención según el<br>protocolo | Sí/No                      | Ambos considerados                                                                                          |
|                                                    |                                      | Otros planes de<br>cura radical en<br>estudio                                                                 | Todos                      | Se están estudiando todos<br>los planes de cura radical<br>contemplados en la<br>herramienta.               |
| Epidemiología de la deficiencia<br>de G6PD         | P2.1<br>P2.2                         | Prevalencia de<br>G6PDd ( $\leq 70$ %),<br>rango inferior y<br>superior                                       | 0-4,9 %                    | 0-4,9 %                                                                                                     |

|             |                                                                                      |      |                   |                                     |                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Escenario   |                                                                                      | P3.1 | Riesgo hemolítico | Bajo/Alto                           | Ambos considerados                                                                                                                                                                                   |
|             |                                                                                      | P3.2 | Escenario         | Sin pruebas, supervisado            | Todos considerados                                                                                                                                                                                   |
|             |                                                                                      |      |                   | Sin pruebas, no supervisado         |                                                                                                                                                                                                      |
|             |                                                                                      |      |                   | Prueba cuantitativa, supervisado    |                                                                                                                                                                                                      |
|             |                                                                                      |      |                   | Prueba cuantitativa, no supervisado |                                                                                                                                                                                                      |
| Recurrencia | Riesgo de recurrencia con tratamiento supervisado**                                  | P4.1 | sdPQ7             | 24 %                                | Referencias: Zuluaga-Idárraga et al. <sup>27</sup> Alvarez et al. <sup>28</sup><br>(Valor por defecto de la configuración no amazónica en Colombia)                                                  |
|             |                                                                                      | P4.2 | sdPQ14            | 24 %                                | Referencias: Zuluaga-Idárraga et al. <sup>27</sup> Alvarez et al. <sup>28</sup><br>(Valor por defecto de la configuración no amazónica en Colombia)                                                  |
|             |                                                                                      | P4.3 | ddPQ14            | 12,6 %                              | Referencia: Chamma-Siqueira et al. <sup>20</sup>                                                                                                                                                     |
|             |                                                                                      | P4.4 | TQ                | 24 %                                | Referencias: Zuluaga-Idárraga et al. <sup>27</sup> Llanos-Cuentas et al. <sup>23</sup>                                                                                                               |
|             |                                                                                      | P4.5 | PQ8wks            | 24 %                                | Ley-Thriemer (comunicación personal); directrices de la OMS para la malaria <sup>8</sup>                                                                                                             |
|             | Tasa de riesgo de recurrencias con tratamiento no supervisado frente a supervisado** | P4.6 | sdPQ7             | 1,02-1,52<br>24,5 %-36,5 %          | Referencia: Chamma-Siqueira et al. <sup>20</sup> , Dinelly et al. <sup>29</sup> (Tasa de riesgos de 1,02-2,0 en las referencias, pero el límite superior no debe superar el límite superior en P4.7) |
|             |                                                                                      | P4.7 | sdPQ14            | 1,01-1,52<br>24,5 %-36,5 %          | Referencia: Leslie et al. <sup>30</sup> (Tasa de riesgos de 1,27, datos de Pakistán)                                                                                                                 |
|             |                                                                                      | P4.8 | ddPQ14            | 1,28-1,92<br>16,1 %-24,2 %          | Referencia: Poespoprodjo et al. <sup>10</sup> (Tasa de riesgos de 1,60, datos de Indonesia)                                                                                                          |
|             |                                                                                      | P4.9 | PQ8wks            | 2<br>48 %                           | Ley-Thriemer (comunicación personal); directrices de la OMS para la malaria <sup>8</sup> . Supuesto de que el cumplimiento será limitado, lo que se traducirá en el mismo riesgo de recurrencia      |

|                                                 |                                                                               |       |                         |      |                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 |                                                                               |       |                         |      | que en la falta de tratamiento.                                                                                                                                                                                                       |
|                                                 | Cantidad promedio de recurrencias en un año, si hubo al menos una recurrencia | P4.10 | sdPQ7 o sdPQ14 o PQ8wks | 1.23 | Referencias: Zuluaga-Idárraga <i>et al.</i> (promedio de 1,38) <sup>27</sup> Álvarez <i>et al.</i> (promedio de 1,08) <sup>28</sup>                                                                                                   |
|                                                 |                                                                               | P4.11 | ddPQ14                  | 1.12 | Referencia: Abreha <i>et al.</i> <sup>31</sup> (Etiopía: sdPQ asociado a 2375 recurrencias durante un año de seguimiento), Taylor <i>et al.</i> <sup>18</sup> (Etiopía: ddPQ asociado a 2,6 recurrencias). RR 0. 91 aplicado a P.4.10 |
|                                                 |                                                                               | P4.12 | TQ                      | 1.23 | Referencia: Llanos-Cuentas <i>et al.</i> <sup>23</sup>                                                                                                                                                                                |
| Comparación de dos escenarios (Zona A y Zona B) |                                                                               | %     | Proporción en la zona A | 50 % | Hipotético                                                                                                                                                                                                                            |

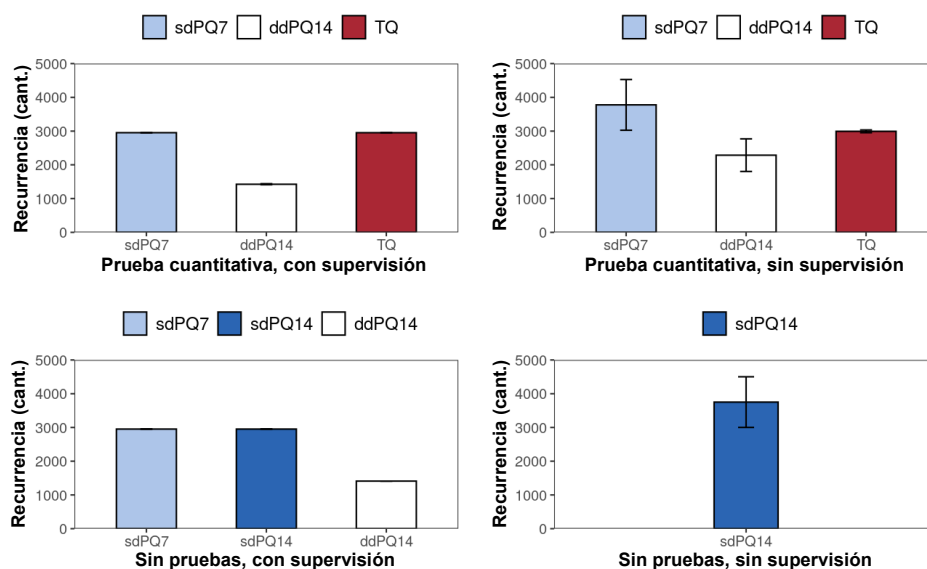
\*Nombre de la etiqueta utilizado en el código de la aplicación Shiny

\*\*La herramienta calcula el riesgo de recurrencia con un tratamiento no supervisado utilizando estos valores de entrada. Los valores del riesgo de recurrencia con tratamiento supervisado, así como las tasas de riesgo de recurrencia con tratamientos no supervisados frente a supervisados, se obtuvieron de estudios publicados. En la medida de lo posible, estos valores se obtuvieron de estudios realizados en la región de ALC. El riesgo de recurrencia para el tratamiento no supervisado se calculó como el producto de: [riesgo de recurrencia con tratamiento supervisado] \* [tasa de riesgos de recurrencia con tratamiento no supervisado frente a supervisado]. Para la estimación de la tasa de riesgo de recurrencias con tratamiento no supervisado frente a supervisado, la IM asumió una precisión del 20 % y que la estimación sería  $\geq 1,0$ .

Apéndice B, Tabla 2. Tabla de escenarios para entornos de bajo riesgo hemolítico.

|                 | Pruebas de G6PD                  | Sin pruebas de G6PD                  |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Supervisión     | Escenario 1<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 2<br>sdPQ7, sdPQ14, ddPQ14 |
| Sin supervisión | Escenario 3<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 4<br>sdPQ14                |

Apéndice B, Cuadro I. Esquema de tratamiento único, Comparación de las recurrencias para los esquemas de tratamiento en cada escenario de bajo riesgo hemolítico.



Apéndice B, Tabla 3: Resultados para todos los escenarios en un entorno de bajo riesgo hemolítico.

| Escenario | Riesgo | Estrategia de administración         | Régimen | Recurrencia: Promedio | Recurrencia: Mín. | Recurrencia: Máx. |
|-----------|--------|--------------------------------------|---------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| 1         | Bajo   | Supervisado + Prueba cuantitativa    | sdPQ7   | 2952                  | 2952              | 2952              |
|           | Bajo   | Supervisado + Prueba cuantitativa    | ddPQ14  | 1426                  | 1411              | 1440              |
|           | Bajo   | Supervisado + Prueba cuantitativa    | TQ      | 2952                  | 2952              | 2952              |
| 2         | Bajo   | Supervisado + Sin pruebas            | sdPQ7   | 2952                  | 2952              | 2952              |
|           | Bajo   | Supervisado + Sin pruebas            | sdPQ14  | 2952                  | 2952              | 2952              |
|           | Bajo   | Supervisado + Sin pruebas            | ddPQ14  | 1411                  | 1411              | 1411              |
| 3         | Bajo   | No supervisado + Prueba cuantitativa | sdPQ7   | 3777                  | 3026              | 4528              |
|           | Bajo   | No supervisado + Prueba cuantitativa | ddPQ14  | 2287                  | 1803              | 2770              |
|           | Bajo   | No supervisado + Prueba cuantitativa | TQ      | 2993                  | 2952              | 3035              |
| 4         | Bajo   | No supervisado + Sin pruebas         | sdPQ14  | 3751                  | 3001              | 4502              |

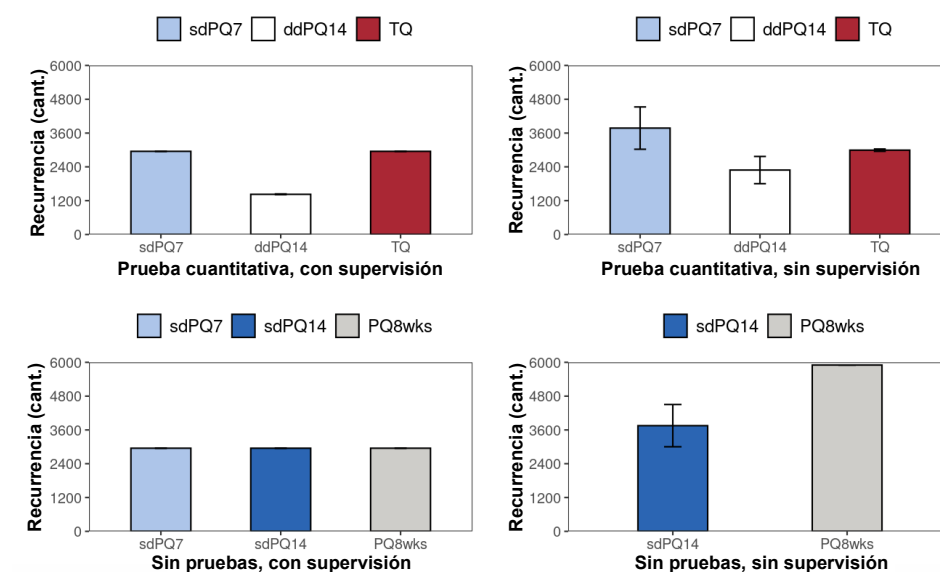
### Interpretación

En general, el régimen de tratamiento asociado con el menor número de recurrencias es ddPQ14. Véase el resultado de la tabla 3, donde las recurrencias estimadas con ddPQ14 se muestran en azul claro. Entre las opciones de ddPQ14, el régimen no supervisado con pruebas de G6PD es el que se asocia con más recurrencias (2287 recurrencias) debido a los desafíos previstos con respecto al cumplimiento y, por lo tanto, a la efectividad. El tratamiento ddPQ14 supervisado con pruebas de G6PD se asocia a más recurrencias que el ddPQ14 supervisado sin pruebas de G6PD, porque, con el primer esquema, las personas identificadas con deficiencia de G6PD recibirán PQ8 semanas con supervisión, que es menos efectivo que ddPQ14. Sin embargo, la supervisión durante 14 días puede resultar prohibitiva desde el punto de vista operativo o económico. En los resultados de la tabla de la aplicación Shiny, el usuario puede ordenar los resultados haciendo clic en el encabezado de la columna, por ejemplo, por “Recurrencia: promedio”, “Régimen” o “Estrategia de administración”, para considerar otras situaciones relevantes para el emplazamiento. Por ejemplo, si el programa utiliza actualmente sdPQ14 en el escenario 4, la transición a sdPQ7 en el escenario 2 (sin pruebas, con supervisión, durante siete días) puede ser factible y asequible y, aun así, dar lugar a menos recurrencias (3751 frente a 2952 recurrencias, respectivamente). Véase naranja claro frente a naranja oscuro en la tabla 3. Cabe destacar que sdPQ7 no supervisado con pruebas de G6PD se asocia a más recurrencias que sdPQ14 no supervisado sin pruebas de G6PD (3777 frente a 3751 recurrencias, respectivamente). sdPQ14 y sdPQ7 tienen la misma eficacia cuando están supervisados. Sin embargo, para cualquiera de los dos regímenes, cuando no se supervisa, la prueba de G6PD se asocia con más recurrencias que si no se realiza la prueba de G6PD, ya que las personas identificadas con deficiencia de G6PD recibirán PQ8weeks sin supervisión, para lo que se prevé que el cumplimiento y, por lo tanto, la efectividad sean menores que para sdPQ7 o sdPQ14.

Apéndice B, Tabla 4. Tabla de escenarios para entornos de alto riesgo hemolítico.

|                 | Pruebas de G6PD                  | Sin pruebas de G6PD                  |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Supervisión     | Escenario 5<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 6<br>sdPQ7, sdPQ14, PQ8wks |
| Sin supervisión | Escenario 7<br>sdPQ7 ddPQ14 TQ   | Escenario 8<br>sdPQ14, PQ8wks        |

Apéndice B, Cuadro 2. Esquema de tratamiento único, Comparación de las recurrencias para los esquemas de tratamiento en cada escenario para un entorno de alto riesgo hemolítico.



Apéndice B, Tabla 5: Resultados para todos los escenarios en un entorno de alto riesgo hemolítico.

| Escenario | Riesgo | Estrategia de administración         | Régimen | Recurrencia: Promedio | Recurrencia: Mín. | Recurrencia: Máx. |
|-----------|--------|--------------------------------------|---------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| 5         | Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa    | sdPQ7   | 2952                  | 2952              | 2952              |
|           | Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa    | ddPQ14  | 1426                  | 1411              | 1440              |
|           | Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa    | TQ      | 2952                  | 2952              | 2952              |
| 6         | Alto   | Supervisado + Sin pruebas            | sdPQ7   | 2952                  | 2952              | 2952              |
|           | Alto   | Supervisado + Sin pruebas            | sdPQ14  | 2952                  | 2952              | 2952              |
|           | Alto   | Supervisado + Sin pruebas            | PQ8wks  | 2952                  | 2952              | 2952              |
| 7         | Alto   | No supervisado + Prueba cuantitativa | sdPQ7   | 3777                  | 3026              | 4528              |
|           | Alto   | No supervisado + Prueba cuantitativa | ddPQ14  | 2287                  | 1803              | 2770              |
|           | Alto   | No supervisado + Prueba cuantitativa | TQ      | 2993                  | 2952              | 3035              |
| 8         | Alto   | No supervisado + Sin pruebas         | sdPQ14  | 3751                  | 3001              | 4502              |
|           | Alto   | No supervisado + Sin pruebas         | PQ8wks  | 5904                  | 5904              | 5904              |

### Interpretación

En general, el esquema asociado con el menor número de recurrencias es ddPQ14. Véase el resultado de la tabla 5, donde las recurrencias estimadas con este régimen se muestran en azul claro. Si el programa utiliza actualmente sdPQ14 en el escenario 8 (no supervisado, sin Pruebas de G6PD), y una prioridad en el futuro es disminuir las recurrencias, se pueden elegir ddPQ14 en el escenario 5 (supervisado y con pruebas de G6PD) o el escenario 7 (no supervisado, con pruebas de G6PD). Pero también se pueden considerar otros esquemas que darían lugar al siguiente menor número de recurrencias; entre ellos, se incluye cualquier otro régimen de los Escenarios 5 o 6, ya que todos ellos darían lugar a 2952 recurrencias (sombreado en naranja oscuro) en comparación con el régimen actual, que da lugar a 3751 recurrencias (sombreado en naranja claro).

## Apéndice C: Prueba previa del emplazamiento con dos escenarios

En el caso de los centros sanitarios con diferentes capacidades de supervisión o pruebas de G6PD, la herramienta también puede considerar dos escenarios diferentes en un mismo emplazamiento. La aplicación Shiny ofrece una opción para mostrar los resultados de todas las combinaciones posibles de esquemas de tratamiento para dos escenarios. Sin embargo, esto genera muchos resultados que pueden ser difíciles de interpretar. Por lo tanto, se recomienda que, para dos escenarios, el usuario elija dos regímenes farmacológicos específicos. La proporción de pacientes en la zona A puede establecerse como cualquier valor entre 0 %-100 %. A continuación, se muestran ejemplos de resultados para una situación en la que la proporción se establece en el 50 % para la zona A y en el 50 % para la zona B.

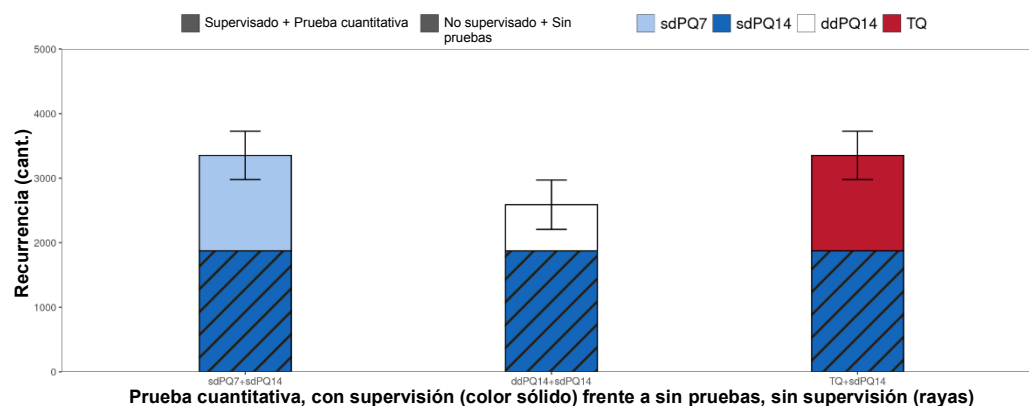
### Dos escenarios para un emplazamiento con bajo riesgo hemolítico

Para un emplazamiento con bajo riesgo hemolítico (prevalencia de G6PDd del 0-4,9 % con capacidad para gestionar eventos hemolíticos), se considera la realización de pruebas cuantitativas con supervisión (escenario 1) para la zona A, que atiende al 50 % o la mitad de los casos de *P. vivax*. El esquema actual de cura radical estándar es la sdPQ I 4 sin supervisión, sin pruebas de G6PD (escenario 4), y esto se continuará en la zona B, que tiene el resto de casos de *P. vivax*.

Apéndice C, Tabla I. Tabla de Estrategias de administración con bajo riesgo hemolítico.

|                 | Pruebas de G6PD                    | Sin pruebas de G6PD                      |
|-----------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| Supervisión     | Escenario 1<br>sdPQ7, ddPQ I 4, TQ | Escenario 2<br>sdPQ7, sdPQ I 4, ddPQ I 4 |
| Sin supervisión | Escenario 3<br>sdPQ7, ddPQ I 4, TQ | Escenario 4<br>sdPQ I 4                  |

Apéndice C, Cuadro I. Recurrencia en un contexto de bajo riesgo hemolítico con dos escenarios.



Nota: Azul claro: sdPQ7, azul oscuro: sdPQ I 4, blanco: ddPQ I 4, rojo: TQ, parte superior de la barra sin franja: Zona A, parte inferior de la barra con franja: Zona B

Apéndice C, Tabla 2. Entorno de bajo riesgo hemolítico, dos escenarios de tratamiento, Tabla de resultados para todas las combinaciones.

| Riesgo | Estrategia de administración A    | Régimen A: | A promedio: | A mín.: | A máx.: | Estrategia de administración B | Régimen B: | B promedio: | B mín.: | B máx.: | Suma promedio: | Suma mín.: | Suma máx.: |
|--------|-----------------------------------|------------|-------------|---------|---------|--------------------------------|------------|-------------|---------|---------|----------------|------------|------------|
| Bajo   | Supervisado + Prueba cuantitativa | sdPQ7      | 1476        | 1476    | 1476    | No supervisado + Sin pruebas   | sdPQ14     | 1876        | 1501    | 2251    | 3352           | 2977       | 3727       |
| Bajo   | Supervisado + Prueba cuantitativa | ddPQ14     | 713         | 706     | 720     | No supervisado + Sin pruebas   | sdPQ14     | 1876        | 1501    | 2251    | 2589           | 2206       | 2971       |
| Bajo   | Supervisado + Prueba cuantitativa | TQ         | 1476        | 1476    | 1476    | No supervisado + Sin pruebas   | sdPQ14     | 1876        | 1501    | 2251    | 3352           | 2977       | 3727       |

### Interpretación

En general, el régimen asociado con las recurrencias más bajas es la barra central, coloreada de blanco en la zona A (parte superior de la barra, ddPQ14, escenario 1) y de azul oscuro con rayas en la zona B (parte inferior de la barra, sdPQ14, escenario 4). La utilización conjunta de estos esquemas dará como resultado una suma promedio de 2971 recurrencias (sombreado en el recuadro azul claro). Las otras dos combinaciones dan como resultado una suma promedio de 3727 recurrencias (véanse los recuadros sombreados en naranja claro). Si la zona A atiende a una población móvil en la que 14 días de supervisión pueden ser un desafío, el programa puede optar por TQ o sdPQ7 que podrían requerir menos días de supervisión. Se debe tener en cuenta que la proporción en la zona A frente a la zona B puede modificarse para que, en un programa, se puedan considerar diferentes proporciones.

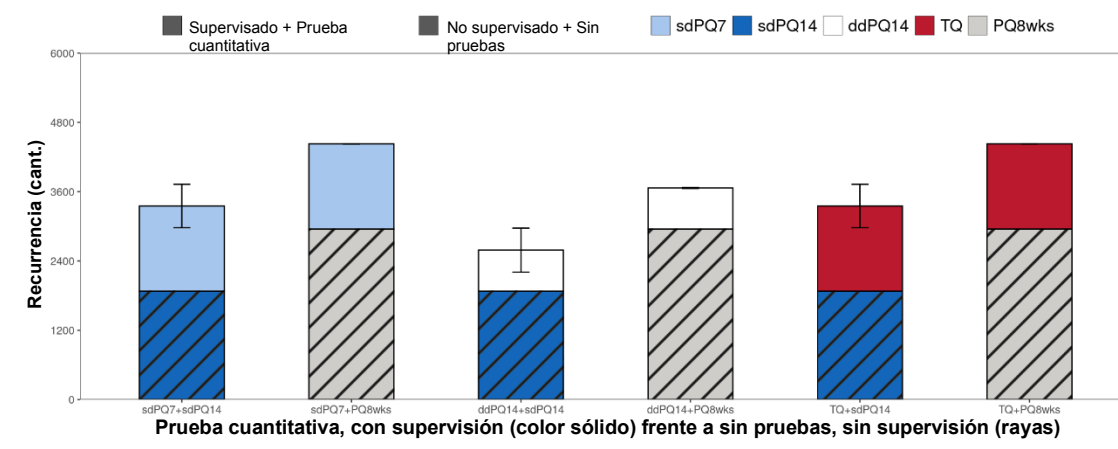
### Dos escenarios para un emplazamiento con alto riesgo hemolítico

Para un emplazamiento con alto riesgo hemolítico (la prevalencia de G6PDd es del 5 % al 10 % y la capacidad para gestionar eventos hemolíticos es limitada), la zona A considera la aplicación de pruebas de G6PD, y supervisión (escenario 5) y esta zona atiende al 50 % o la mitad de los casos de *P. vivax*. En el resto del entorno (zona B) la cura radical no está supervisada y no se realizan pruebas de G6PD (escenario 8).

Apéndice C, Tabla 3. Estrategias de administración en entornos de alto riesgo hemolítico.

|                 | Pruebas de G6PD                  | Sin pruebas de G6PD                  |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Supervisión     | Escenario 5<br>sdPQ7, ddPQ14, TQ | Escenario 6<br>sdPQ7, sdPQ14, PQ8wks |
| Sin supervisión | Escenario 7<br>sdPQ7 ddPQ14 TQ   | Escenario 8<br>sdPQ14, PQ8wks        |

## Apéndice C, Cuadro 2. Recurrencia en un entorno de alto riesgo hemolítico con dos escenarios.



Nota: Azul claro: sdPQ7, azul oscuro: sdPQ14, blanco: ddPQ14, rojo: TQ, parte superior de la barra sin franja: Zona A, parte inferior de la barra con franja: Zona B

Apéndice C, Tabla 4. Entorno de bajo riesgo hemolítico, dos escenarios de tratamiento, Tabla de resultados para todas las combinaciones.

| Riesgo | Estrategia de administración A    | Régimen A | A Promedio: | A mín.: | A máx.: | Estrategia de administración B | Régimen B | B Promedio: | B mín.: | B máx.: | Suma promedio: | Suma mín.: | Suma máx.: |
|--------|-----------------------------------|-----------|-------------|---------|---------|--------------------------------|-----------|-------------|---------|---------|----------------|------------|------------|
| Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa | sdPQ7     | 1476        | 1476    | 1476    | No supervisado + Sin pruebas   | sdPQ14    | 1876        | 1501    | 2251    | 3352           | 2977       | 3727       |
| Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa | sdPQ7     | 1476        | 1476    | 1476    | No supervisado + Sin pruebas   | PQ8wks    | 2952        | 2952    | 2952    | 4428           | 4428       | 4428       |
| Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa | ddPQ14    | 270         | 258     | 281     | No supervisado + Sin pruebas   | sdPQ14    | 1876        | 1501    | 2251    | 2145           | 1759       | 2532       |
| Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa | ddPQ14    | 270         | 258     | 281     | No supervisado + Sin pruebas   | PQ8wks    | 2952        | 2952    | 2952    | 3222           | 3210       | 3233       |
| Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa | TQ        | 1476        | 1476    | 1476    | No supervisado + Sin pruebas   | sdPQ14    | 1876        | 1501    | 2251    | 3352           | 2977       | 3727       |
| Alto   | Supervisado + Prueba cuantitativa | TQ        | 1476        | 1476    | 1476    | No supervisado + Sin pruebas   | PQ8wks    | 2952        | 2952    | 2952    | 4428           | 4428       | 4428       |

### Interpretación

En general, el régimen asociado con las recurrencias más bajas es la tercera barra desde la izquierda, coloreada en blanco arriba y en azul oscuro con rayas abajo: ddPQ14 en la zona A (escenario 5) con sdPQ14 en la zona B (escenario 8). La utilización conjunta de estos esquemas dará como resultado una suma promedio de 2532 recurrencias (sombreado en azul claro). Sin embargo, la zona A tiene una gran

población migrante, por lo que 14 días de tratamiento supervisado puede ser un desafío. La combinación de la cuarta barra desde la izquierda (blanca arriba y gris con rayas abajo) daría lugar al siguiente menor número de recurrencias (suma promedio de 3233, véase el recuadro blanco), pero el programa ha reservado unas ocho semanas de tratamiento no supervisado para la zona B, dada la escasa evidencia sobre el riesgo de recurrencia de este régimen. El siguiente menor número de recurrencias se alcanzaría utilizando los regímenes de la primera barra (sdPQ7+sdPQ14) o de la quinta barra desde la izquierda (TQ+sdPQ14) en las zonas A y B, respectivamente. Cada una de estas combinaciones da como resultado una suma promedio de 3727 recurrencias (véanse los recuadros sombreados en naranja). Si la zona A atiende a una población móvil en la que siete días de supervisión pueden suponer un desafío, el programa puede optar por una dosis única de TQ en su lugar. Se debe tener en cuenta que la proporción en la zona A frente a la zona B puede modificarse para que, en un programa, se puedan considerar diferentes proporciones.

Apéndice D: Hoja de trabajo para la introducción de datos programáticos

| Categorías                                      | Nom<br>bre<br>de la<br>etique<br>ta* | Entradas                                                                                                                         | Valor de<br>entrada              | Referencias/<br>Notas |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Información general                             | PI.1                                 | País                                                                                                                             |                                  |                       |
|                                                 |                                      | Unidad administrativa de interés                                                                                                 |                                  |                       |
|                                                 |                                      | Cantidad de casos de <i>P. vivax</i>                                                                                             |                                  |                       |
|                                                 |                                      | Porcentaje de pacientes hombres                                                                                                  |                                  |                       |
| Consideraciones sobre el esquema de tratamiento |                                      | Esquema de cura radical utilizado actualmente (indicar si es supervisado o no supervisado)                                       |                                  |                       |
|                                                 |                                      | El sistema sanitario puede proporcionar tratamiento supervisado, Sí/No                                                           |                                  |                       |
|                                                 |                                      | El sistema sanitario puede realizar pruebas de G6PD en el punto de atención según el protocolo                                   |                                  |                       |
|                                                 |                                      | Otros esquemas de curas radicales que se están considerando para la gestión del caso (indicar si supervisados o no supervisados) |                                  |                       |
| Epidemiología de la deficiencia de G6PD         | P2.1<br>P2.2                         | Prevalencia de G6PDd ( $\leq 70$ % de actividad), rango inferior y superior                                                      |                                  |                       |
| Escenario                                       | P3.1                                 | Riesgo hemolítico                                                                                                                | Bajo/Alto                        |                       |
|                                                 | P3.2                                 | Escenario                                                                                                                        | Sin pruebas, supervisado         |                       |
|                                                 |                                      |                                                                                                                                  | Sin pruebas, no supervisado      |                       |
|                                                 |                                      |                                                                                                                                  | Prueba cuantitativa, supervisado |                       |

|             |                                                                                     |       |                         | Prueba cuantitativa, no supervisado |                                                                                                                                |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Recurrencia | Riesgo de recurrencia con tratamiento supervisado*                                  | P4.1  | sdPQ7                   | 24 %                                | 27, 28<br>(Valor por defecto de la configuración no amazónica en Colombia)                                                     |
|             |                                                                                     | P4.2  | sdPQ14                  | 24 %                                | 27, 28<br>(Valor por defecto de la configuración no amazónica en Colombia)                                                     |
|             |                                                                                     | P4.3  | ddPQ14                  | 12,6 %                              | 20                                                                                                                             |
|             |                                                                                     | P4.4  | TQ                      | 24 %                                | 23, 27                                                                                                                         |
|             |                                                                                     | P4.5  | PQ8wks                  | 24 %                                | Ley-Thriemer (comunicación personal), 8                                                                                        |
|             | Tasa de riesgo de recurrencias con tratamiento no supervisado frente a supervisado* | P4.6  | sdPQ7                   | 1,02-1,52<br>2,5 %-36,6 %           | 20, 29<br>(Tasa de riesgos de 1,02-2,0 en las referencias, pero el límite superior no debe superar el límite superior de P4.7) |
|             |                                                                                     | P4.7  | sdPQ14                  | 1,01-1,52<br>24,5 %-36,6 %          | 30 (Tasa de riesgos de 1,27, datos de Pakistán)                                                                                |
|             |                                                                                     | P4.8  | ddPQ14                  | 1,28-1,92<br>16,1 %-24,2 %          | 10 (Tasa de riesgos de 1,60, datos de Indonesia)                                                                               |
|             |                                                                                     | P4.9  | PQ8wks                  | 2<br>48 %                           | Ley-Thriemer (comunicación personal), 8                                                                                        |
|             | Cantidad promedio de                                                                | P4.10 | sdPQ7 o sdPQ14 o PQ8wks | 1.23                                | 27, 28                                                                                                                         |
|             |                                                                                     | P4.11 | ddPQ14                  | 1.12                                | 18, 31                                                                                                                         |

|                                                 |                                                          |       |                         |      |    |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|-------------------------|------|----|
|                                                 | recurrencias en un año, si hubo al menos una recurrencia | P4.12 | TQ                      | 1.23 | 23 |
| Comparación de dos escenarios (Zona A y Zona B) |                                                          | %     | Proporción en la zona A |      |    |

\*Nombre de la etiqueta utilizado en el código de la aplicación Shiny

\*\*La herramienta calcula el riesgo de recurrencia con un tratamiento no supervisado utilizando estos valores de entrada. Los valores del riesgo de recurrencia con tratamiento supervisado, así como las tasas de riesgo de recurrencia con tratamientos no supervisados frente a supervisados, se obtuvieron de estudios publicados. En la medida de lo posible, estos valores se obtuvieron de estudios realizados en la región de ALC. El riesgo de recurrencia para el tratamiento no supervisado se calculó como el producto de: [riesgo de recurrencia con tratamiento supervisado] \* [tasa de riesgos de recurrencia con tratamiento no supervisado frente a supervisado]. Para la estimación de la tasa de riesgo de recurrencias con tratamiento no supervisado frente a supervisado, se asumió una precisión del 20 % y que la estimación sería  $\geq 1,0$ .

#### Apéndice E: Hoja de trabajo para otras consideraciones

| Otros beneficios                                                                 | Relación entre otros beneficios                                                                                                                                                                                                                                                     | Clasificar la variable según la importancia para el programa (1-5) |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Calidad de vida                                                                  | Menos casos de vivax y menos episodios hemolíticos asociados a las 8-aminoquinolinas supondrán una menor carga de enfermedad y una mejora de la calidad de vida y de los efectos socioeconómicos positivos para el individuo y la comunidad.                                        |                                                                    |
| Fortalecimiento del sistema sanitario                                            | La inclusión de un programa para mejorar el cumplimiento, la farmacovigilancia o la gestión de acontecimientos adversos conduce a un menor número de casos de vivax y de acontecimientos hemolíticos asociados a las 8-aminoquinolinas y fortalece el sistema sanitario en general. |                                                                    |
| Confianza en el sistema sanitario                                                | Menos casos de vivax y eventos hemolíticos asociados a las 8-aminoquinolinas conducen a una disminución de la transmisión y a un aumento de la confianza/satisfacción con el sistema sanitario (por parte de la comunidad y los proveedores).                                       |                                                                    |
| Objetivo nacional de erradicación de la malaria                                  | Menos casos de vivax reducen la transmisión y facilitan la eliminación de la malaria a nivel local                                                                                                                                                                                  |                                                                    |
| Objetivo regional de eliminación de la malaria, objetivo mundial de erradicación | Menos casos de vivax reducen la transmisión y facilitan la eliminación de la malaria a nivel regional y global                                                                                                                                                                      |                                                                    |

## Apéndice F: Instrucciones para configurar la herramienta de la aplicación Shiny de evaluación de riesgos y beneficios de la cura radical de *P. vivax* utilizando “R” en el dispositivo

1. Instale el programa [RStudio](#) si aún no lo tiene.
  2. Visite: <https://github.com/XueWuUCSF/Risk-Benefit-Tool> para descargar el código R titulado “Risk Benefit Tool.r” y un archivo zip titulado “Strategy.csv” en el dispositivo.
  3. Haga doble clic en el archivo RB\_App.r, que se abrirá en RStudio.
  4. Tenga en cuenta que, para que el panel interactivo del árbol de decisión funcione, deberá sustituir las áreas resaltadas en amarillo en las líneas 679-729 del código (para el árbol 02 al árbol 13) por el nombre de la ruta en el dispositivo donde se encuentra el archivo csv. En una PC, un ejemplo de nombre de ruta es “D:/nombredecarpeta”. En un dispositivo Macintosh, un ejemplo de nombre de ruta es “/Usuarios/nombredeusuario/Documentos/nombredecarpeta”.
  5. Haga clic en la flecha de la parte superior derecha de la pantalla, como se muestra en la captura de pantalla siguiente.
- NOTA: La primera vez que se ejecute el código, debe aceptar las indicaciones de la ventana para permitir la instalación del paquete R de la aplicación Shiny y otras herramientas como las “herramientas de desarrollador de línea de comandos”. Tardará unos minutos. También debe aceptar la solicitud de descarga de varios paquetes de R (la solicitud aparecerá en amarillo en la parte superior de la pantalla de R). Tardará unos minutos.
6. Una vez instaladas todas las herramientas y paquetes, haga clic de nuevo en la flecha para Ejecutar la aplicación.
  7. ¡A divertirse!

## Referencias

1. Weiss D. J., T. C. D. Lucas, M. Nguyen, et al., Mapping the global prevalence, incidence, and mortality of *Plasmodium falciparum*, 2000–17: a spatial and temporal modelling study, *Lancet Lond Engl.*, 2019;394(10195):322-331, doi:10.1016/S0140-6736(19)31097-9
2. Battle K. E., T. C. D. Lucas, M. Nguyen, et al., Mapping the global endemicity and clinical burden of *Plasmodium vivax*, 2000–17: a spatial and temporal modelling study, *The Lancet*, 2019;394(10195):332-343, doi:10.1016/S0140-6736(19)31096-7
3. Organización Mundial de la Salud, *Informe Mundial sobre la Malaria 2022*, Organización Mundial de la Salud (2022), <https://www.who.int/es/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>
4. Battle K. E., M. S. Karhunen, S. Bhatt, et al., Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse, *Malar J.*, 2014;13:144, doi:10.1186/1475-2875-13-144
5. White N. J., M. Imwong, Capítulo Dos: “Relapse”, en: Hay S. I., R. Price, J. K. Baird (editores), *Advances in Parasitology*, tomo 80, Advances in Parasitology, Academic Press; 2012:113-150, doi:10.1016/B978-0-12-397900-1.00002-5
6. Robinson L. J., R. Wampfler, I. Betuela, et al., Strategies for understanding and reducing the *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* hypnozoite reservoir in Papua New Guinean children: a randomised placebo-controlled trial and mathematical model, *PLoS Med*, 2015;12(10):e1001891, doi:10.1371/journal.pmed.1001891
7. Price R. N., R. J. Commons, K. E. Battle, K. Thriemer, K. Mendis, *Plasmodium vivax* in the Era of the Shrinking *P. falciparum* Map, *Trends Parasitol*, 2020;36(6):560-570, doi:10.1016/j.pt.2020.03.009
8. Organización Mundial de la Salud, *WHO Guidelines for Malaria, 3 June 2022* (2022), <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354781>
9. Ashley E. A., J. Recht, N. J. White, Primaquine: the risks and the benefits, *Malar J.*, 2014;13:418, doi:10.1186/1475-2875-13-418
10. Poespoprodjo J. R., F. H. Burdam, F. Candrawati, et al., Supervised versus unsupervised primaquine radical cure for the treatment of falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: a cluster-randomised, controlled, open-label superiority trial, *Lancet Infect Dis*, 2022;22(3):367-376, doi:10.1016/S1473-3099(21)00358-3
11. Grietens K. P., V. Soto, A. Erhart, et al., Adherence to 7-day primaquine treatment for the radical cure of *P. vivax* in the Peruvian Amazon, *Am J Trop Med Hyg*, 2010;82(6):1017-1023, doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0521
12. Howes R. E., M. Dewi, F. B. Piel, et al., Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions, *Malar J.*, 2013;12:418, doi:10.1186/1475-2875-12-418
13. Yilma D., E. Groves, J. D. Brito-Sousa, et al., Severe haemolysis during primaquine radical cure of *Plasmodium vivax* malaria: two systematic reviews and individual patient data descriptive analyses, Publicado en línea el 5 de marzo de 2023:2023.03.02.23286587, doi:10.1101/2023.03.02.23286587
14. Brito-Sousa J. D., T. C. Santos, S. Avalos, et al., Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study From the Brazilian Amazon, *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 2019;69(8):1440-1442, doi:10.1093/cid/ciz122
15. Ley B., N. Luter, F. E. Espino, et al., The challenges of introducing routine G6PD testing into radical cure: a workshop report, *Malar J.* 2015;14(1):377, doi:10.1186/s12936-015-0896-8

16. Ley B., A. W. Satyagraha, H. Rahmat, et al., Performance of the Access Bio/CareStart rapid diagnostic test for the detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis, *PLOS Med*, 2019;16(12):e1002992, doi:10.1371/journal.pmed.1002992
17. Zobrist S., M. Brito, E. Garbin, et al., Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil, *PLoS Negl Trop Dis*, 2021;15(8):e0009649, doi:10.1371/journal.pntd.0009649
18. Taylor W. R. J., K. Thriemer, L. Von Seidlein, et al., Short-course primaquine for the radical cure of *Plasmodium vivax* malaria: a multicentre, randomised, placebo-controlled non-inferiority trial, *The Lancet*, 2019;394(10202):929-938, doi:10.1016/S0140-6736(19)31285-1
19. Commons R. J., M. Rajasekhar, P. Edler, et al., Effect of Primaquine Dose on the Risk of Recurrence in Patients with Uncomplicated *Plasmodium Vivax*: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis, Preimpresión disponible en línea el 15 de mayo de 2023, doi:10.2139/ssrn.4445991
20. Chamma-Siqueira N. N., S. C. Negreiros, S. B. Ballard, et al., Higher-Dose Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria, *N Engl J Med*, 2022;386(13):1244-1253, doi:10.1056/NEJMoa2104226
21. Alving A. S., C. F. Johnson, A. R. Tarlov, G. J. Brewer, R. W. Kellermeyer, P. E. Carson, 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 World Health Organ*, 1960;22(6):621-631.
22. Leslie T., I. Mayan, N. Mohammed, et al., A randomised trial of an eight-week, once weekly primaquine regimen to prevent relapse of *plasmodium vivax* in Northwest Frontier Province, Paquistán, *PLoS One*, 2008;3(8):e2861, doi:10.1371/journal.pone.0002861
23. Llanos-Cuentas A., M. V. G. Lacerda, T. T. Hien, et al., Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria, *N Engl J Med*, 2019;380(3):229-241, doi:10.1056/NEJMoa1802537
24. White N. J., Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria, *Malar J*, 2011;10(1):297, doi:10.1186/1475-2875-10-297
25. Luzzatto L., M. Ally, R. Notaro, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *Blood*, 2020;136(11):1225-1240, doi:10.1182/blood.2019000944
26. Organización Panamericana de la Salud, Informe sobre la situación de la malaria en las Américas, publicado en línea en 2016.
27. Zuluaga-Idarraga L. M., M. E. Tamayo Perez, D. C. Aguirre-Acevedo, Eficacia terapéutica de esquemas de primaquina usados como alternativa al tratamiento estándar en la prevención de recaídas por *Plasmodium vivax*, *Colomb Médica CM*, 46(4):183-191.
28. Álvarez G., J. G. Piñeros, A. Tobón, et al., Eficacia de tres esquemas con cloroquina – primaquina para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax* en Colombia, *Am J Trop Med Hyg*, 2006;75(4):605-609.
29. Dinelly K. M. O., S. Vitor-Silva, J. D. Brito-Sousa, et al., Evaluation of the effect of supervised anti-malarial treatment on recurrences of *Plasmodium vivax* malaria, *Malar J*, 2021;20:266, doi:10.1186/s12936-021-03793-0.
30. Leslie T., M. A. Rab, H. Ahmadzai, et al., Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of vivax malaria--a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with

supervised treatment, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2004;98(3):168-173, doi:10.1016/s0035-9203(03)00041-5

31. Abreha T., J. Hwang, K. Thriemer, et al., Comparison of artemether-lumefantrine and chloroquine with and without primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* infection in Ethiopia: A randomized controlled trial, *PLoS Med*, 2017;14(5):e1002299, doi:10.1371/journal.pmed.1002299.