



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**TAFENOQUINA: PROS Y CONTRAS DEL
NUEVO ANTIMALÁRICO**

Autor: Carlos Fuster Villar

Fecha: Julio 2020

Tutor: Alexandra Ibáñez Escribano

INDICE

1. Resumen.....	2
2. Abstract	2
3. Tabla de abreviaturas	2
4. Introducción	3
5. Objetivos	5
6. Material y métodos	5
7. Resultados y discusión.....	6
7.1 Historia del tratamiento de la malaria.....	6
7.2 Tafenoquina: un nuevo avance en el tratamiento de la malaria	10
7.2.1 Tafenoquina y G6PD.....	10
7.2.2 Tafenoquina como profilaxis	13
7.2.3 Tafenoquina en la cura radical de <i>P. vivax</i>	14
8. Conclusiones	17
9. Bibliografía	18

1. RESUMEN

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal, la aparición de nuevas resistencias a antimaláricos a lo largo de la historia ha obligado a una continua investigación de nuevos medicamentos efectivos.

La tafenoquina es un medicamento del grupo de las 8-aminoquinolinas que ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la malaria por *P. falciparum* multirresistente y *P. vivax*, así como en la cura radical de *P. vivax* evitando recaídas. Uno de los grandes inconvenientes de la tafenoquina es el riesgo de anemias que se produce en pacientes con alguna deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, razón por la que habrá que diagnosticar previamente esta deficiencia. Su vida media larga debido a su farmacocinética permite que sea administrada una vez a la semana, lo que favorece la adherencia al tratamiento.

En este trabajo se evaluarán las ventajas que presenta la tafenoquina en comparación con otros fármacos similares de la misma familia, como por ejemplo la primaquina, además de los efectos adversos y contraindicaciones a la hora de su administración.

Palabras clave: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, malaria, resistencias, tafenoquina.

2. ABSTRACT

Malaria is a potentially fatal disease. The emergence of new resistances to antimalarials throughout history has forced continuous research into new effective drugs.

Tafenoquine is an 8-aminoquinoline drug that has been shown to be effective in prophylactic treatment of multidrug-resistant *P. falciparum* and *P. vivax* malaria, as well as in radically curing *P. vivax* by preventing relapses. One of the major drawbacks of tafenoquine is the risk of anaemia that occurs in patients with a deficiency in the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. Therefore, this enzyme disorder must be diagnosed beforehand. This drug can be administered once a week due to its long half-life, which favours adherence to treatment.

In this work, the advantages of tafenoquine in comparison with other similar drugs of the same family, such as primaquine, will be evaluated, as well as the adverse effects and contraindications.

Keywords: glucose-6-phosphate dehydrogenase, malaria, resistances, tafenoquine.

3. TABLA DE ABREVIATURAS

ACT: artemisinín-based combination therapy

CQ: cloroquina

G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

PQ: primaquina

TQ: tafenoquina

4. INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal causada por el protozoo del género *Plasmodium*, un parásito intracelular que se transmite a través de la picadura de la hembra del mosquito de género *Anopheles* [1]. Han sido identificadas seis especies de *Plasmodium* spp. que producen enfermedad en humanos: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* (con dos subespecies *P.o. curtisi* y *P.o. wallikeri*), y *P. knowlesi* [2, 3].

Las manifestaciones clínicas más importantes son fiebre, escalofríos y dolor de cabeza y a medida que va progresando aparecen síntomas graves como ictericia, anemia, shock, síndrome de disfunción multiorgánico, edema pulmonar agudo, lesión renal aguda, acidosis e hipoglucemia, y finalmente malaria cerebral y coma que llevan a la muerte del paciente [3]. La gravedad de la enfermedad y las características de las manifestaciones clínicas dependen de la especie de *Plasmodium* involucrada en la transmisión, siendo la enfermedad transmitida por *P. falciparum* la más grave [1].

En la clínica toma un papel importante la deficiencia congénita de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Esta participa en la primera reacción de la vía metabólica de las pentosas fosfato en los eritrocitos. Resultando fundamental, ya que en esta reacción se produce NADPH, cuya función principal es regenerar el glutatión reducido en el interior del hematíe. Este glutatión en su forma reducida es de gran importancia para la protección del glóbulo rojo, ya que actúa como antioxidante, eliminando toda especie oxidante que entra en él. Por tanto, si existe una mutación que disminuya la actividad o estabilidad de la G6PD no se generarán niveles adecuados de NADPH, provocando un déficit en los niveles de glutatión reducido y como consecuencia disminuirá la defensa antioxidante, aumentando así la probabilidad de anemias hemolíticas. En este trabajo iremos viendo que dichas anemias serán un problema grave cuando se utilizan fármacos oxidantes [4].

El ciclo biológico de *Plasmodium* spp. (Figura 1) involucra a dos hospedadores, el mosquito, en el cual se produce la reproducción sexual y el ser humano donde tiene lugar la reproducción asexual. Cuando las hembras del género *Anopheles* se alimentan de sangre, inoculan al hospedador humano las formas infectantes (esporozoítos). Estos esporozoítos circulan por la sangre hasta llegar al hígado donde invaden los hepatocitos, maduran en esquizontes y se rompen liberando a los merozoítos (esquizogonia exo-eritrocítica). Después de la replicación inicial en el hígado, los merozoítos infectan a los eritrocitos y se produce en ellos la reproducción asexual (esquizogonia eritrocítica). Inicialmente en el interior del hematíe se encuentran como trofozoítos jóvenes (forma de anillo) que más tarde maduran en esquizontes los cuales se rompen liberando más merozoítos en sangre. Algunos parásitos se pueden diferenciar al estadio sexual (gametocitos inmaduros). Las manifestaciones clínicas del paludismo son debidas a las formas sanguíneas; es decir, la fiebre alta, además de otros síntomas se producen a consecuencia de la liberación de los merozoítos del eritrocito infectado.

Posteriormente los gametocitos todavía inmaduros, masculino (microgametocitos) y femenino (macrogametocitos), son ingeridos por el mosquito *Anopheles* mientras se alimentan de sangre. La multiplicación de los parásitos en el vector se conoce como ciclo esporogónico. Los gametos finalizan la maduración y en el intestino medio del vector se produce la fertilización. Los cigotos se caracterizan por su forma elongada y su motilidad, recibiendo el nombre de ooquistes. Estos ooquistes son capaces de atravesar la pared de intestino del mosquito, localización en la que sufrirán la esporozoitogénesis, tipo de reproducción asexual en la que se desarrollan los ooquistes. Los ooquistes se rompen y liberan los esporozoítos

(estadio infectante), que avanzan hasta llegar a las glándulas salivales del mosquito. La inoculación de los esporozoítos en un nuevo hospedador humano perpetúa el ciclo biológico de la malaria [5].

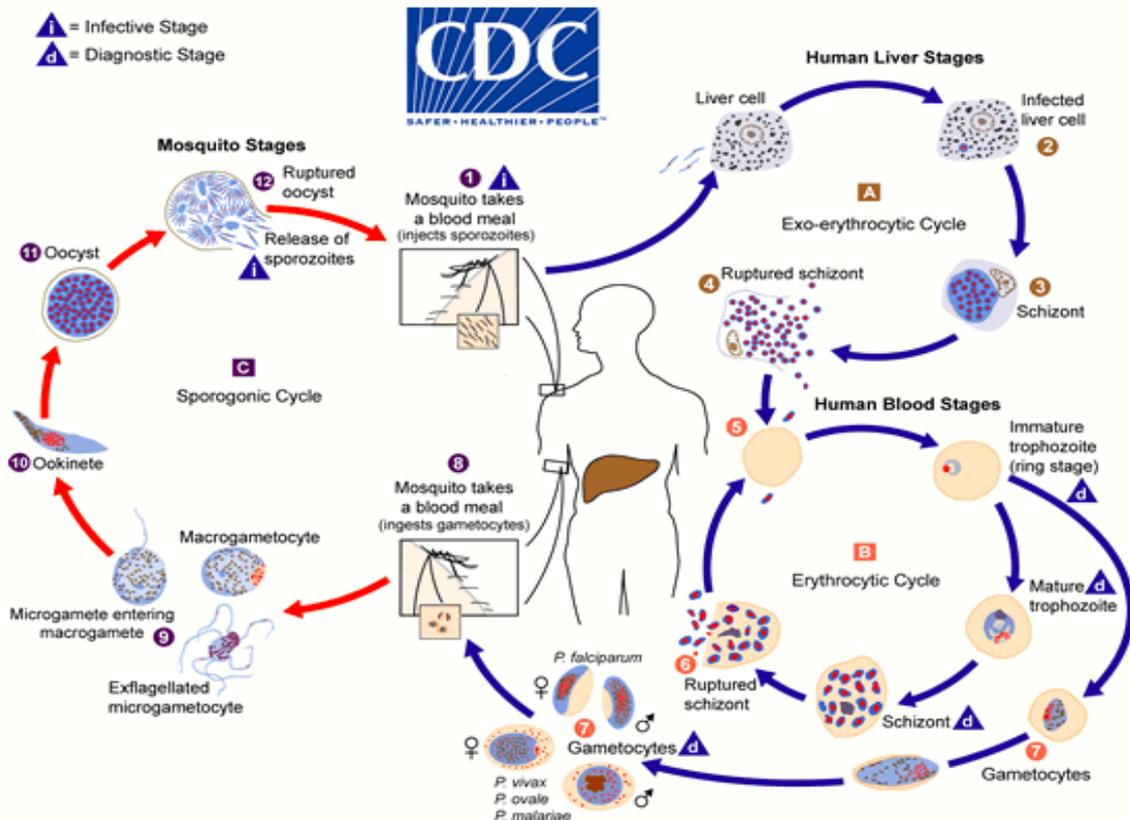


Figura 1: ciclo biológico de *Plasmodium* spp. Imagen tomada del Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html).

En las especies de *P. vivax* y *P. ovale*, algunos parásitos que han invadido el hepatocito en sus etapas tempranas (trofozoítos jóvenes) quedan latentes y son denominados hipnozoítos, los cuales después de meses o años, reactivan su desarrollo y producen una nueva infección sanguínea recurrente conocida como recaída. Las recaídas, cuando no son eliminadas por los medicamentos, permiten que el parásito persista, produciéndose una o más recaídas. Profundizaremos más a lo largo del trabajo sobre posibles tratamientos, como la tafenoquina, para evitar estas recaídas [6].

Los fármacos utilizados contra la malaria actúan sobre diferentes estadios del ciclo de vida del parásito [7] (Figura 2). En primer lugar, tenemos aquellos que actúan como profilácticos, es decir, para evitar que el hombre se infecte. Estos actúan como esquizonticidas pre-eritrocíticos eliminando los esquizontes producidos tras la infección de las células hepáticas. Por otro lado, tenemos los esquizonticidas sanguíneos que actúan sobre las formas sanguíneas responsables de la sintomatología. Los fármacos que actúan evitando la transmisión son principalmente gametocidas y actúan sobre los gametocitos.

Por último, como ya se ha comentado antes, están los que ejercen su acción sobre los hipnozoítos, hipnozoitocidas, cuya función principal es evitar las recaídas producidas por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*. Existen también, aunque se usan menos, los que tienen actividad esporontocida [8] que actúan eliminando el parásito de los mosquitos.

Es importante tener en cuenta que muchos de estos fármacos pueden tener acción sobre varios estadios del ciclo de *Plasmodium* spp.

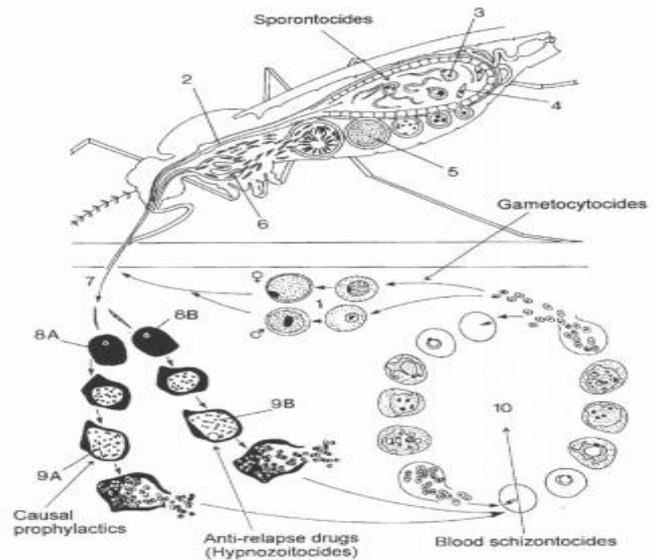


Figura 2: estadios del parásito sobre los que actúan los medicamentos. Imagen tomada de Peters et al. [9].

5. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es estudiar las ventajas y desventajas de la tafenoquina (TQ), un nuevo agente contra la malaria. La necesidad de este fármaco surge como consecuencia de las resistencias que se han ido desarrollando en algunas especies de este parásito, como es el caso de *Plasmodium falciparum* multirresistente o *Plasmodium vivax*. A lo largo de la historia han ido apareciendo nuevas resistencias a distintas moléculas, como por ejemplo a la cloroquina. Por tanto, la investigación de nuevos antimaláricos es clave para ir un paso por delante de la enfermedad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio veremos cómo ha ido evolucionando a lo largo de la historia el tratamiento contra la malaria. De esta forma, para valorar las ventajas y limitaciones de la TQ estableceremos una comparación con los distintos tratamientos contra la malaria, tomando como base diversos artículos en los que se describen los datos obtenidos en ensayos clínicos a lo largo del tiempo.

Para ello, se ha recurrido a variedad de estudios, recopilando la bibliografía de cada uno de ellos y estableciendo una comparación y discusión de estos. Las fuentes de información utilizadas han sido: Google Scholar y PubMed.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 HISTORIA DEL TRATAMIENTO DE LA MALARIA

Desde el aislamiento de la quinina en 1820 [8], la primera molécula purificada para el tratamiento de la malaria, se han ido desarrollando nuevos compuestos naturales y sintéticos. Sin embargo, diferentes cepas han ido mostrando signos de resistencia sobre estos medicamentos haciéndolos menos efectivos. Algunos han dejado de usarse y otros se han restringido a situaciones especiales.

- *Quinina*

La quinina se extrae de la corteza del árbol *Cinchona* [10]. Ha sido utilizada desde principios del siglo XVII para tratar las fiebres intermitentes. Sin embargo, es poco tolerada y no cura todos los tipos de malaria [9]. Las primeras resistencias aparecieron en la década de 1980, y a partir de 2006, dejó de usarse como tratamiento de primera línea, pero sigue apareciendo en la lista de la OMS para el tratamiento de malaria en casos en los que no pueden usarse artemisina y derivados [8, 11].

- *Mepacrina*

La mepacrina es un derivado del azul de metileno, otro antimalárico que fue descubierto de 1891. Fue utilizada en la Segunda Guerra Mundial como profiláctico, sin embargo, actualmente ha dejado de usarse debido a sus efectos secundarios, por ejemplo, psicosis tóxica [8].

- *Cloroquina*

La cloroquina (CQ) era utilizada en la década de 1940 para tratar todos los tipos de malaria y se caracterizaba por tener pocos efectos secundarios. El problema surgió con la aparición de resistencias en 1950 y fueron avanzando hasta que varias cepas de *Plasmodium* spp. desarrollaron resistencias. Hoy en día, la CQ se encuentra en la lista de la OMS para el tratamiento de *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* en zonas donde no se ha desarrollado resistencia. Esta molécula actúa principalmente eliminando las formas asexuales sanguíneas [9, 11].

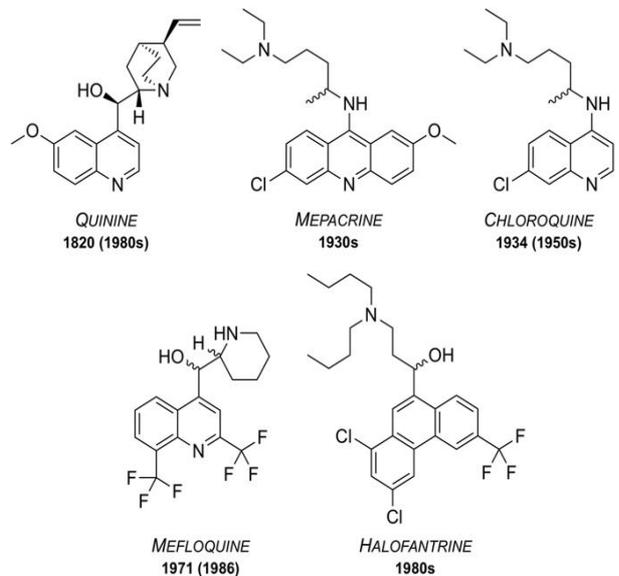


Figura 3: medicamentos antimaláricos en los que se muestra su estructura química, nombre, año de descubrimiento y entre paréntesis, año en el que aparecieron las primeras resistencias. Imagen tomada de Tse et al. [8].

- *Mefloquina*

La mefloquina se desarrolló en 1971 por el Ejército de los Estados Unidos y actualmente se sigue utilizando. Empezó a usarse en casos de malaria resistente a CQ, para curar la enfermedad ya instaurada y también como profiláctico. Las primeras resistencias aparecieron en 1986 [8].

Varios estudios afirman que la familia de las quinolinas (quinina, mepacrina, CQ y mefloquina) actúan interrumpiendo la digestión de la hemoglobina por parte del parásito cuando este se encuentra en el interior del eritrocito, es decir, actúa como esquizontocida hemático [8, 10]. Con la finalidad de reducir la aparición de nuevas resistencias, este grupo de fármacos se suelen dar en combinación con otros (ej. Mefloquina y artesunato) [8, 11].

- *Halofantrina*

La halofantrina fue descubierta entre 1960 y 1970 [8]. Inicialmente se utilizaba contra todas las formas del parásito, pero con el tiempo su uso ha ido disminuyendo debido a su cardiotoxicidad [12]. Hoy en día, sólo se utiliza en pacientes que carecen de problemas del corazón y cuando se trata de una malaria grave y que presenta resistencia.

- *Azul de metileno*

El 21 de junio de 1891 [9], Paul Ehrlich, químico alemán, y su compañero Paul Guttman dieron un paso muy importante; trataron a un hombre con malaria con azul de metileno. A partir de ahí, se vio que el azul de metileno era efectivo contra los gametocitos del parásito [13]. Este fue un gran paso en la investigación de un nuevo grupo de fármacos, las 8-aminoquinolinas, más potentes y menos lesivos que la quinina.

- *Pamaquina*

A partir del azul de metileno se hicieron diversos cambios en las moléculas hasta llegar a un nuevo fármaco en 1924: la pamaquina [9]. Se demostró que era efectiva como gametocida y frente a los hipnozoítos de *P. vivax*. Sin embargo, tenía poca actividad como esquizontocida sanguíneo y era demasiado tóxica [9, 10].

- *Primaquina*

Debido a la urgente necesidad de encontrar un medicamento menos lesivo, se descubre la primaquina (PQ) en 1950, proclamándose como el tratamiento de elección en la cura radical de la malaria. Sin embargo, este medicamento, como sus predecesores no está exento de toxicidad. Entre sus efectos secundarios destacan: hemólisis aguda (debido a ciertos tipos de deficiencia en la enzima G6PD) metahemoglobinemia y alteraciones gastrointestinales. La PQ actúa eliminando los esquizontes pre-eritrocíticos, por lo que podríamos pensar que sería un buen tratamiento como profilaxis, sin embargo, es demasiado tóxico para usarse con este fin. La PQ destaca por su efecto sobre los hipnozoítos, evitando las recaídas y por su acción gametocida, bloqueando la transmisión del parásito. A pesar de que tiene cierta actividad sobre los estadios asexuales del parásito en la sangre, esta no es suficiente y es menos efectiva que la que ejerce la CQ [9].

Actualmente, según la OMS, la PQ se utiliza en los siguientes casos [11]:

- Para evitar la transmisión de infecciones por *P. falciparum* tratadas, eliminando los gametocitos. En este caso se utiliza una única dosis de PQ de 0,25 mg/kg más una terapia combinada de artemisina como base (ACT). A esta dosis de PQ no sería necesario hacer test al paciente para evaluar la deficiencia en G6PD.
- En el tratamiento de los estadios latentes hepáticos (hipnozoítos) de *P. vivax* y *P. ovale*. En estos casos el tratamiento es únicamente con PQ y durante varios días, por lo que será necesario comprobar si el paciente tiene deficiencia en la enzima o no, y de esta forma ajustar la dosis a cada situación. En caso de que haya deficiencia se deberá hacer un seguimiento continuo durante el tratamiento para evitar hemólisis aguda.

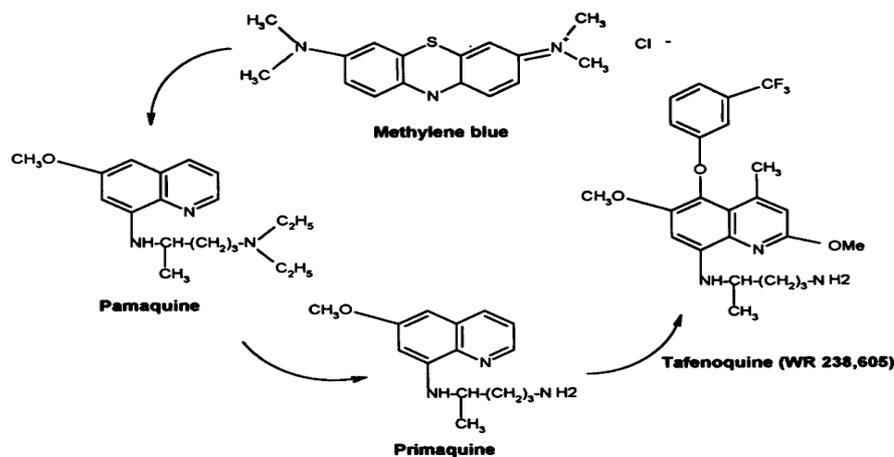


Figura 4: evolución de las 8-aminoquinolinas. Imagen tomada de Peters et al. [9].

- *Tafenoquina*

La TQ se descubrió en 1978 y ha sido aprobada recientemente por Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para su uso en una única dosis en el tratamiento de la malaria por *P. vivax* [8]. Se cree que la TQ es un profármaco que se metaboliza en la quinona activa, sin embargo, todavía no se conoce muy bien su mecanismo de acción. Este medicamento es en el que se basa este trabajo, en el que se explicará a continuación de forma más detallada los avances que aporta este novedoso fármaco con respecto a otros.

- *Artemisina y derivados*

La artemisina fue aislada por Tu Youyou en 1971 [8] de la *Artemisia annua*, una planta que se utilizaba en medicina tradicional china. Gracias al descubrimiento de la artemisina como un tratamiento novedoso para la malaria, Tu Youyou fue galardonado con el premio el Premio Nobel de Medicina en 2015. Este antipalúdico ha demostrado ser efectivo frente a todas las formas resistentes de *P. falciparum* y con el tiempo se han desarrollado derivados semisintéticos como artemeter o artesunato. Estos son profármacos que se transforman en su metabolito activo, dihidroartemisina, y son la base del tratamiento actual contra la malaria. Hay varios estudios sobre su mecanismo de acción, sin embargo, todavía no se sabe cómo actúa exactamente.

El objetivo del tratamiento de la malaria es curar la infección tan rápido como sea posible, prevenir el avance hacia una malaria grave, evitar la transmisión y reducir la aparición de resistencias. Por ello, el tratamiento actual aprobado por la OMS se basa en la ACT. Es una combinación de un derivado de artemisina de acción corta, con otro fármaco de acción larga que se elimina más lentamente. El derivado de artemisina elimina rápido los parásitos de la sangre y es efectivo también frente a las formas sexuales (gametocitos) evitando la transmisión. El otro fármaco de acción larga se encarga de eliminar los protozoos restantes y ayuda a evitar la aparición de resistencias en el derivado de artemisina. Además, este también aporta una protección como profiláctico después del tratamiento.

Las combinaciones de fármacos recomendadas son [11]:

- Artemeter + lumefantrina
- Artesunato + amodiaquina
- Artesunato + mefloquina
- Dihidroartemisina + piperquina
- Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina

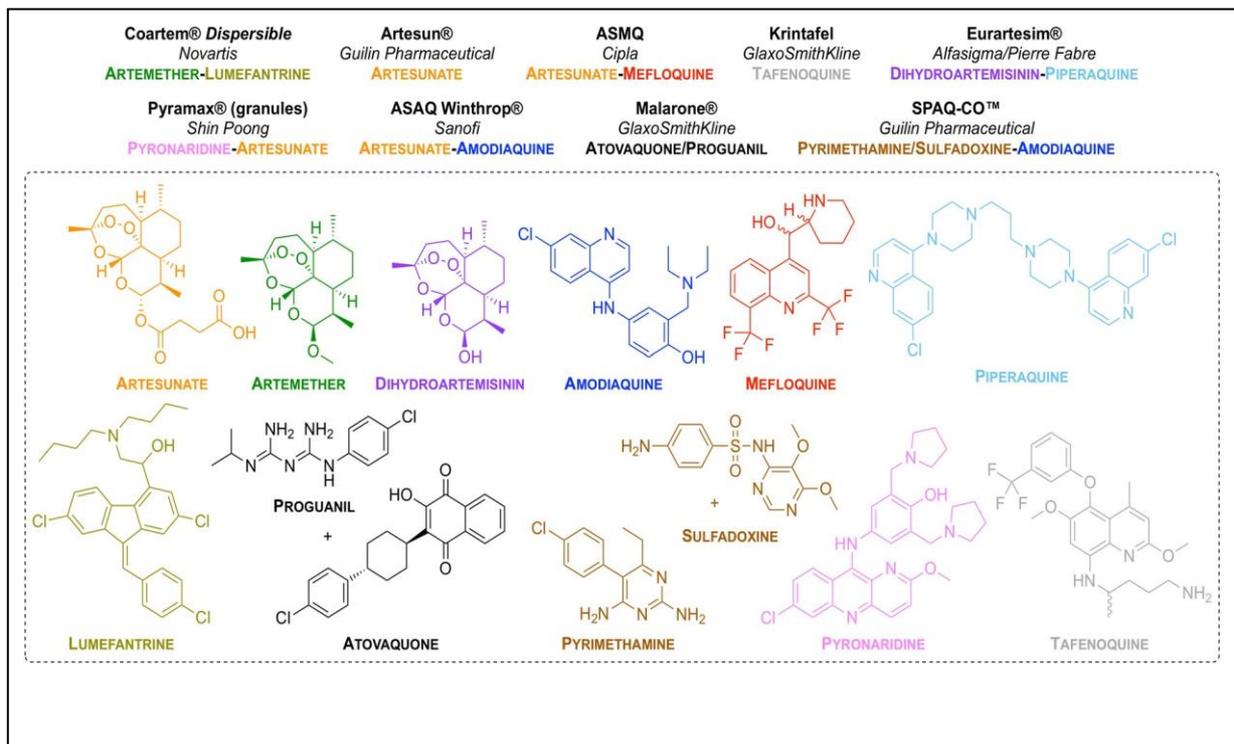


Figura 5: fármacos y combinaciones de fármacos comercializados en el tratamiento de la malaria. Imagen tomada de Tse et al. [8].

• *Proguanil y atovaquona*

Ambos medicamentos fueron descubiertos por separado, primero se descubrió el proguanil y más tarde la atovaquona, que se utiliza para tratar infecciones por protozoos. La combinación de ambos se comercializa con el nombre de Malarone™ (figura 5), es muy efectiva debido al efecto sinérgico que ejercen los dos fármacos. Tienen mecanismos de acción diferentes, sin embargo, se ha demostrado que el proguanil reduce la concentración de atovaquona necesaria en el tratamiento. Esta combinación se utiliza para el tratamiento de malaria resistente a CQ.

7.2 TAFENOQUINA: UN NUEVO AVANCE EN EL TRATAMIENTO DE LA MALARIA

La TQ (Figura 6), originalmente llamada WR 238605, es un antipalúdico perteneciente a la familia de las 8-aminoquinolinas, de acción larga y análogo de la PQ. Fue descubierta por la empresa farmacéutica GlaxoSmithKline y por Walter Reed Army Institute of Research. Inicialmente la TQ fue estudiada como un sustituto de la PQ para la cura radical de la malaria causada por *P. vivax*, pero luego se identificó como un fármaco antimalárico de amplio espectro con potencial para ser usado para la profilaxis frente a malaria en viajeros no inmunes y para el tratamiento de infecciones establecidas con *P. falciparum* multirresistente [9]. Actualmente está en investigación, sin embargo, en 2018 fue aprobada en Australia y por la FDA en Estados Unidos para la cura radical de la malaria por *P. vivax* en pacientes mayores de 16 años que están recibiendo otro antimalárico para el tratamiento de la infección aguda [14, 15].

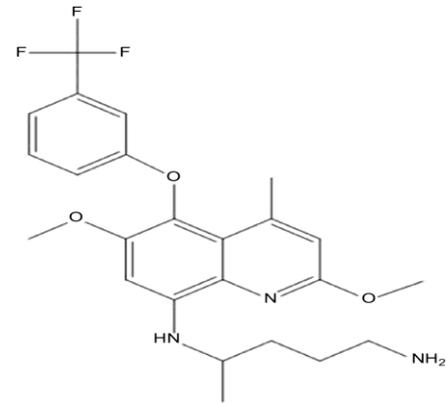


Figura 6: estructura química de la TQ. Imagen tomada de Hounkpatin et al. [15].

La farmacocinética en humanos ha sido estudiada únicamente por vía oral [16]. Tras su administración, la TQ es absorbida y metabolizada lentamente, alcanzando su concentración máxima en el plasma pasadas las 12 horas. Su vida media de eliminación es de 14 días, a diferencia de la PQ que tiene una vida media más corta. Es por ello por lo que se le considera un medicamento de acción larga. Se distribuye ampliamente por los tejidos y presenta un gran volumen de distribución. Aunque hay varias teorías, aún no se sabe con certeza el mecanismo de acción [17].

7.2.1 TAFENOQUINA Y G6PD

El grupo de las 8-aminoquinolinas al que pertenece la TQ, está formado por fármacos oxidantes que producen entre otras reacciones adversas, metahemoglobinemia y anemias hemolíticas graves en pacientes con déficit en la G6PD. Cuando estos medicamentos entran en el glóbulo rojo aumentan el estrés oxidativo en su interior, y al carecer de la protección adecuada debido a la deficiencia en esta enzima, provocan anemias severas [16].

El gen que codifica la G6PD se encuentra en el cromosoma X, de esta forma los hombres tienen solo un gen que expresa la enzima y solo podrán tener una actividad enzimática normal o deficiente en función de si presentan o no mutación en el gen. Por el contrario, las mujeres al tener dos cromosomas X, poseen dos genes (pero sólo uno se expresa en cada célula), pudiendo presentar tres casos con diferente actividad en la G6PD: deficiente, intermedia o normal (Figura 7). Por esta razón, los hombres con una sola mutación (hemicigoto) y las mujeres con genes mutados en ambos cromosomas X (homocigoto) tendrán una expresión fenotípica completa de la deficiencia [7]. Sin embargo, las mujeres que tengan un gen mutado en un cromosoma y otro no (heterocigoto) presentarán una actividad intermedia de la G6PD, ya que habrá células en las que se exprese el gen mutado y otras en las que no [18].

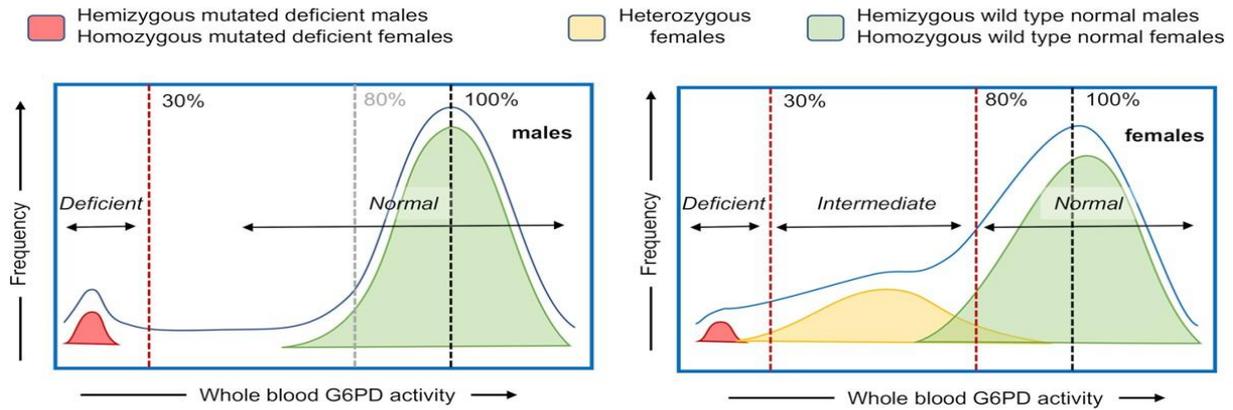


Figura 7: representación mediante histogramas de la relación entre el fenotipo y genotipo en hombres (panel izquierdo) y mujeres (panel derecho) con deficiencia de G6PD. Imagen tomada de Chu et al. [18].

Existen diferentes variantes en la deficiencia de esta enzima que se distribuyen de manera distinta en la población y tienen una mayor o menor proporción de actividad. Las variantes se clasifican en tres tipos:

- Tipo 1: se caracteriza por tener una actividad enzimática $< 10\%$ de lo normal, y está asociada a anemias crónicas graves, sin necesidad de intervenir un factor desencadenante.
- Tipo 2: tiene una actividad enzimática residual $< 1-50\%$, este grupo presenta polimorfismo, por lo que hay muchas variantes de la deficiencia con distinta actividad. Los pacientes con este tipo de deficiencia son asintomáticos hasta que se exponen a situaciones que aumentan el estrés oxidativo, como puede ser el uso de fármacos oxidantes.
- Tipo 3: expresan el fenotipo de actividad normal de la enzima y no presentan riesgo de anemia [19].

Nos vamos a centrar en las variantes del tipo 2, ya que son en las que se producen anemias inducidas por medicamentos. Las más estudiadas son [19]:

- G6PD A- procedente de África, tiene una actividad enzimática del 5-10% respecto a los niveles normales.
- G6PD Mediterránea, es común en el sur de Italia y la Península Arábiga y presenta una actividad enzimática extremadamente baja $< 1\%$.
- G6PD Mahidol, es una variante asiática y predomina en Myanmar y Tailandia. Su actividad enzimática está reducida en un 5-32% respecto a los niveles normales.

Debido al riesgo potencial de la TQ de producir anemias hemolíticas graves, es de vital importancia que se realicen pruebas fiables para identificar posibles deficiencias en esta enzima. Una prueba de diagnóstico rápido utilizada para determinar el fenotipo es la mancha de fluorescencia [7]. Se trata de un método cuantitativo que solo informa si el paciente es deficiente o no. Esta prueba diagnostica al paciente como deficiente cuando su actividad enzimática es $\leq 30\%$. Esto quiere decir que aquellos que tienen una actividad intermedia (30% - 70%), como en el caso de las mujeres heterocigotas, son detectadas como normales. Por ello, para detectar

los niveles de actividad de estos pacientes es necesario una prueba cuantitativa que permita medir el porcentaje de actividad exacto [18].

Hasta la fecha, en los ensayos publicados que utilizaron la TQ, solo se incluyeron a personas que tenían una actividad normal de la enzima. El problema surgió con la utilización de una prueba cualitativa para identificar esta deficiencia en hombres y mujeres. En el caso de los hombres este método es altamente sensible y específico, ya que solo pueden ser deficientes o normales en G6PD, no tienen una actividad intermedia, por tanto, no hay hombres con deficiencia en la enzima que se hayan incluido en estudios con este antimalárico. Sin embargo, en un ensayo se incluyó erróneamente a mujeres con una actividad intermedia, ya que la prueba cualitativa las diagnosticaba como normales. Fueron asignadas al azar para recibir un tratamiento de 400 mg de TQ (dosis semanal) y experimentaron una reducción en la hemoglobina > 3 g/dl [20]. Una de las mujeres, más grave, requirió transfusiones de sangre para su recuperación. Por otro lado, en ensayos clínicos donde las mujeres con actividad intermedia de G6PD fueron excluidas, los participantes recibieron un tratamiento con TQ y no se observó hemólisis como efecto adverso [18].

Con todos estos datos, confirmaron que la TQ solo se debería administrar a aquellos pacientes con una actividad $\geq 70\%$ de lo normal, y estaría totalmente contraindicada en pacientes con niveles de actividad inferiores a este. [7, 18]. Por tanto, concluyeron que es obligatorio realizar una prueba para diagnosticar la deficiencia antes de iniciar el tratamiento. En el caso de que sea imposible la realización de la prueba cuantitativa, como ocurre en determinadas zonas subdesarrolladas, se considerará a todas las mujeres como deficientes y en lugar de recibir el tratamiento con TQ recibirán otros medicamentos [21].

La elección del tratamiento, según los autores de estos estudios, debería ser estratificada por sexo (Figura 8). Es decir, a los hombres se les deberá hacer una prueba cualitativa para diagnosticar la deficiencia, y estará contraindicado el uso de TQ en los que tengan deficiencia (hemicigotos) [22]. Por el contrario, a las mujeres se les debería hacer una prueba cuantitativa para poder detectar los tres casos: $\geq 70\%$ (normal), $\geq 30\%$ a $< 70\%$ (intermedia) y $< 30\%$ (deficiente). De estos casos únicamente podrán recibir tratamiento con TQ los que tengan actividad normal ($\geq 70\%$), si tienen alguna deficiencia deberían recibir otro tratamiento como alternativa [7].

G6PD cualitativa	G6PD cuantitativa	Profilaxis	Cura radical
Fenotipo normal G6PD	Hombre $\geq 70\%$	Usar TQ	Usar TQ
	Mujer $\geq 70\%$		
	Mujer $\geq 30\%$ a $< 70\%$	No usar TQ	No usar TQ
Fenotipo anormal G6PD	Hombre $< 30\%$		
	Mujer $< 30\%$		

Figura 8: tabla representativa del uso de la TQ en hombres y mujeres en función del resultado en las pruebas cualitativa y cuantitativa. Imagen adaptada de Chu et al. [7].

El potencial hemolítico de la TQ se demostró que era dosis-dependiente en un estudio tras administrar varias dosis del fármaco a mujeres sanas voluntarias heterocigotas para la variante Mahidol de la deficiencia en G6PD frente a mujeres con actividad normal [22]. Hay estudios en fase 3 en pacientes normales para G6PD en los que no se han observado diferencias en el potencial hemolítico entre la TQ y la PQ [23].

7.2.2 TAFENOQUINA COMO PROFILAXIS

Una característica importante de la TQ es su farmacocinética [16], por la cual una única dosis es curativa. La larga vida media de este medicamento permite la profilaxis con una sola dosis, a diferencia de la PQ que por su vida media corta requiere de la administración de una dosis diaria durante 14 días. Por ello, la TQ es una buena solución para resolver el problema de la baja adherencia al tratamiento con PQ [24]. Sin embargo, su larga vida media puede suponer un problema, ya que al eliminarse más lentamente se incrementa el riesgo de hemólisis grave [25]. En el caso de que aparezcan los primeros signos de anemia grave durante el tratamiento con PQ, siempre se puede dejar de administrar el fármaco para controlar la hemólisis, debido a su corta vida media. En cambio, con la TQ al eliminarse más lentamente, persisten las concentraciones activas en sangre durante dos semanas, siendo más difícil el control de la anemia [22].

Estudios en animales han demostrado que la TQ era mucho más potente que la PQ frente a las formas hepáticas y sanguíneas del parásito, y presentaba un mejor índice terapéutico [26]. No obstante, habría que comprobar si ocurría igual en hombres.

Con la finalidad de determinar la dosis mínima semanal efectiva de TQ para la prevención de la infección por *P. falciparum*, se realizó un ensayo de quimioprofilaxis aleatorio, a doble ciego y controlado por placebo en adultos procedentes del norte de Ghana. Antes de la profilaxis, los sujetos recibieron un tratamiento oral de cura radical durante 18 días para eliminar todos los parásitos activos y latentes. En comparación con el placebo, las cuatro dosis de TQ usadas en el ensayo (25, 50, 100, y 200 mg) demostraron una protección significativa contra la infección por *P. falciparum* (Figura 9): para 25 mg/semana, la eficacia protectora fue del 32%; para 50 mg/semana, 84%; para 100 mg/semana, 87%; y para 200 mg/semana, 86%.

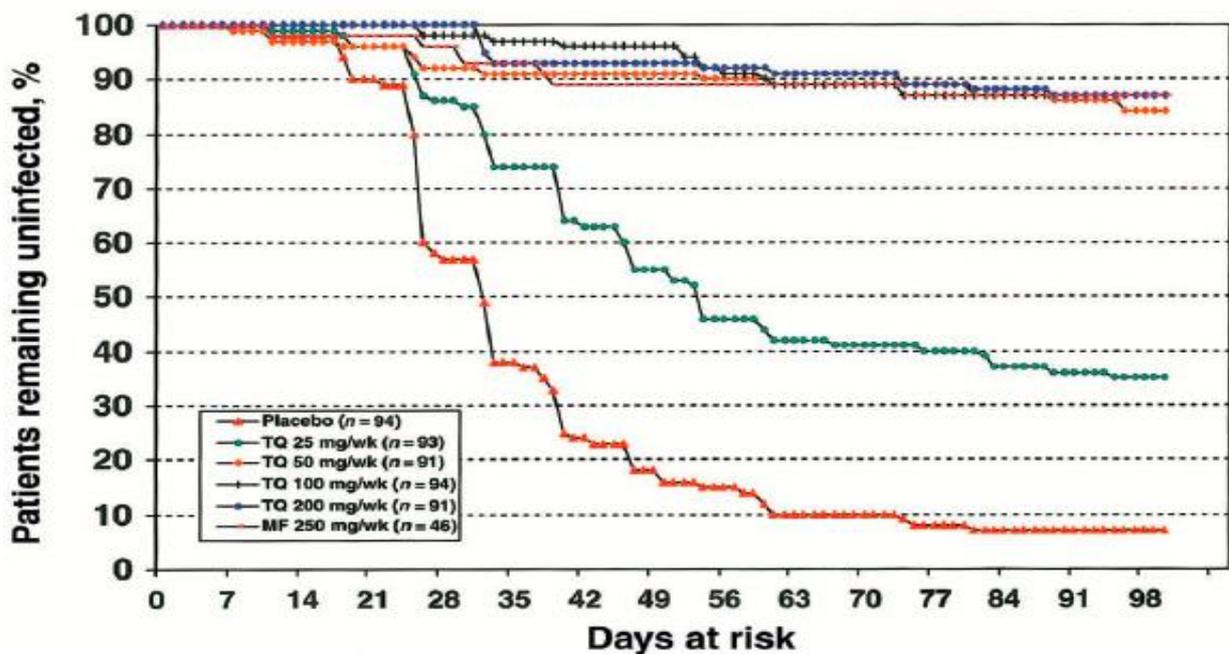


Figura 9: proporciones acumulativas de sujetos de los grupos de estudio que permanecieron libres de paludismo durante los días de riesgo. Los días de riesgo comprendían el tiempo entre la primera dosis de carga y los 7 días después de la última dosis del fármaco en estudio o placebo. Imagen tomada de Hale et al. [27].

Los grupos tratados con TQ demostraron tener tasas de eventos adversos comparables con las del grupo de placebo y no se mostró un aumento de los efectos adversos en relación con la dosis en ninguna prueba. Algunos sujetos presentaron una elevación anormal de los niveles de alanina aminotransferasa, pero estos volvieron a sus niveles normales tras la finalización del tratamiento. De esta forma, concluyeron que dosis de TQ de 50, 100 y 200 mg/semana eran seguras, bien toleradas y eficaces en la prevención de la infección por *P. falciparum* en esta población de estudio, siempre y cuando no se administren en embarazadas, lactantes y en personas con deficiencia en G6PD [27].

Esta conclusión se hizo más fuerte gracias a otros ensayos que llegaron a resultados similares [20, 21, 28]. En un ensayo clínico mediante doble ciego, y controlado por placebo en sujetos seleccionados aleatoriamente que procedían del oeste de Kenia, se les administró inicialmente 250 mg de halofantrina para eliminar todos los protozoos preexistentes antes del tratamiento. Se dividieron en cuatro grupos en el que unos recibieron placebo y otros el medicamento en estudio (TQ). Los que recibieron 200 mg/día de TQ durante 3 días, seguido de 200 mg/semana consiguieron una eficacia protectora del 86% comparado con los que recibieron placebo. Por otro lado, el grupo tratado con 400 mg/día de TQ durante 3 días, seguido de 400 mg/semana, alcanzaron el 89% de eficacia protectora. La profilaxis continuó hasta 13 semanas. En los grupos de estudio aparecieron un número similar de efectos adversos en los sujetos. Finalmente, los investigadores afirmaron que la profilaxis con 200 mg o 400 mg de TQ administradas semanalmente durante 13 semanas eran altamente eficaces en la prevención de la malaria por *P. falciparum* y bien toleradas [20].

Hasta ahora, la eficacia profiláctica de la TQ sólo había sido evaluada en África, donde predomina la especie *P. falciparum*. Por ello, se llevó a cabo un estudio en Tailandia para comprobar que *P. vivax* era susceptible también a este fármaco. A diferencia de los ensayos anteriores realizados en África [20, 21, 27], que administraban dosis de TQ semanalmente, en este se probó a utilizar dosis intermitentes de 400 mg una vez al mes, tras una administración previa de 400 mg al día durante 3 días. Demostraron que la administración mensual de TQ era segura, bien tolerada y altamente eficaz frente a *P. vivax* y *P. falciparum* multirresistente en la población de estudio durante 6 meses [29].

7.2.3 TAFENOQUINA EN LA CURA RADICAL DE *P. vivax*

En la cura radical de la malaria causada por *P. vivax* es necesario administrar un esquizonticida hemático que sea efectivo frente a las formas asexuales sanguíneas y un fármaco que sea capaz de eliminar los parásitos latentes en el hígado (hipnozoítos) [30]. Hoy en día, para prevenir estas recaídas provocadas por las formas latentes se utiliza la PQ en una dosis de 0,25-0,5 mg/kg al día durante 14 días. [11]. Como se ha comentado anteriormente, la efectividad de la PQ está comprometida debido a la falta de adherencia y a la aparición de resistencias en determinadas zonas [24]. Por ello, con la finalidad de solucionar estos problemas se ha estudiado la TQ como alternativa.

En primer lugar, dos ensayos realizados en Tailandia [31, 32] estudiaron la eficacia, tolerabilidad y seguridad de una dosis inicial de CQ como esquizonticida sanguíneo seguido de diferentes dosis de TQ para la cura radical de *P. vivax*, durante 6 meses. En cuanto a la efectividad observaron que, en comparación con el tratamiento con PQ, la TQ era más efectiva evitando las recaídas. Sin embargo, estos ensayos no permitieron establecer cuál era la dosis mínima efectiva para la cura radical.

Más adelante, un estudio realizado en Nueva Guinea demostró, a diferencia de los anteriores [31, 32], que la administración única de 800 mg de TQ era efectiva en el tratamiento de dos pacientes con *P. vivax* [33]. En los dos sujetos que recibieron el tratamiento se observó una rápida eliminación de los parásitos en sangre, una rápida mejoría clínica, y desaparecieron las recaídas. A ambos pacientes se les hizo un seguimiento durante dos años tras el tratamiento y ninguno presentó síntomas de malaria.

Aunque dosis de 800 mg se vio que eran eficaces en la cura radical, la combinación de dosis menores de TQ junto con CQ ofrecieron muy buenos resultados eliminando las formas latentes (hígado) y asexuales (sangre) del parásito. En estudios realizados con monos infectados por *Plasmodium cynomolgi* [30] se descubrió que la dosis mínima efectiva de este antipalúdico para la cura radical disminuía más de diez veces en combinación con CQ (potente esquizonticida sanguíneo), con respecto a la dosis administrada de TQ en monoterapia. Sugirieron que esto se debía a que la CQ compensaba el poco efecto que ejercían bajas dosis de TQ como esquizonticida hemático. Además, se ha demostrado que la coadministración de estos dos antimaláricos no estaba asociada a interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes [34].

Gracias a estos descubrimientos, comenzaron estudios de experimentación en humanos con TQ + CQ. Ensayos en fase IIb han analizado la efectividad y seguridad de esta combinación en hombres y mujeres > 16 años procedentes de Perú, Brasil, Tailandia e India que presentaban *P. vivax* malaria [35]. Han demostrado que una dosis mínima de 300 mg de TQ administrada junto a CQ durante 3 días era más efectivo evitando las recaídas en comparación con la CQ sola. Esta combinación parecía ser más efectiva que la coadministración de CQ y PQ (Figura 10). Aun así, a pesar de una estrecha vigilancia y seguimiento, no pudieron asegurar que los pacientes cumplieran con el régimen de 14 días de PQ, y el incumplimiento podría haber afectado negativamente a la eficacia. Hay otros ensayos en los que se ha comprobado que en determinadas zonas la actividad de la PQ era algo superior a la TQ [23, 32]. Esta dificultad de averiguar si la TQ era más o menos potente que la PQ, concluyeron que podía deberse también a la mayor o menor resistencia a la PQ existente en las diferentes áreas geográficas de los ensayos [32]. En definitiva, no se pudo demostrar que la TQ fuese más o menos eficaz evitando las recaídas por *P. vivax* con respecto a la PQ, sin embargo, afirmaron que podría ser un buen sustituto en zonas endémicas en las que el parásito era resistente a la PQ, o incluso para resolver el problema de falta de adherencia a este medicamento.

	Chloroquine plus tafenoquine				Chloroquine plus primaquine (n=50)	Chloroquine alone (n=54)
	50 mg (n=55)	100 mg (n=57)	300 mg (n=57)	600 mg (n=56)		
Efficacy, % (95% CI)	57.7% (43-70)	54.1% (40-66)	89.2% (77-95)	91.9% (80-97)	77.3% (63-87)	37.5% (23-52)
Difference versus chloroquine only, % (95% CI)	20.3% (0-40)	16.6% (-3 to 36)	51.7% (35-69)	54.5% (38-71)	39.9% (21-59)	..
Log-rank test, p value	ND	0.158	<0.0001	<0.0001	0.0004	..

ND=not determined because comparison of higher dose was not significant.

Figura 10: eficacia en la prevención de las recaídas por *P. vivax* malaria de los diferentes tratamientos durante 6 meses. Imagen tomada de Llanos et al. [35].

Los principales efectos adversos que se han observado en estos ensayos con TQ han sido síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea...), metahemoglobinemia y dolor de cabeza [31, 32]. Algunos pacientes mostraron una elevación del intervalo QT tras la administración de este fármaco, y su coadministración con CQ no produjo una elevación mayor del intervalo QT [34]. Además, según los datos obtenidos en otros ensayos la TQ producía una metahemoglobinemia mayor que la PQ, aunque sin sintomatología clínica [32].

Todos estos ensayos, que han combinado TQ y CQ, se han realizado en zonas en las que la resistencia a CQ no es alta, por lo que en los lugares en los que haya resistencias habría que combinar la TQ con otro esquizotónico sanguíneo, por ejemplo, con ACT [35]. Ya hay estudios que han demostrado la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas en la administración conjunta de TQ con dihidroartemisina-piperquina y con artemeter-lumefantrina [36].

Además, se ha observado que la eficacia de la TQ no era la misma en todos los estudios. Aunque hay estudios recientes [37] que han demostrado que el riesgo de recurrencia de *P. vivax* es un 70% menor con la administración de TQ frente al placebo (Figura 11), al comparar estos resultados con estudios anteriores, se ha visto que el porcentaje de pacientes tratados con 300 mg de TQ que permanecieron libres de recaídas, era mayor en los ensayos realizados en fase Ib, mencionados anteriormente (89.2%; 95% IC, 77-95) [35], en comparación con estos estudios actuales (62.4%; 95% IC, 54.9-69.0) [37]. Se pensó que estas diferencias eran el resultado de variaciones en la eficacia del antimalárico entre las distintas poblaciones de los ensayos, el uso de diferentes lugares de ensayo o las diferencias geotemporales en la transmisión [37].

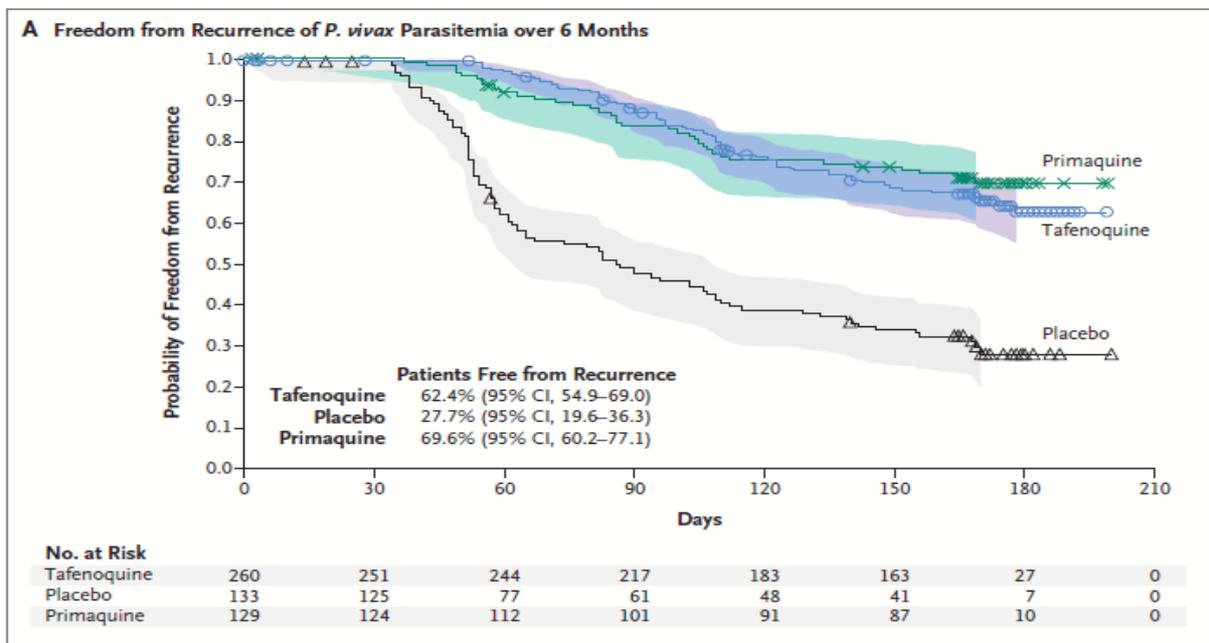


Figura 11: sujetos libres de parasitemia por *P. vivax* durante los 180 días de estudio. Imagen tomada de Lacerda et al. [37].

Es importante destacar, que una limitación importante de todos estos ensayos fue que no pudieron contabilizar las recaídas producidas en los pacientes pasado el tiempo de estudio. Esto se debe a que las recaídas por *P. vivax* se podían producir incluso pasados esos 6 meses de seguimiento [23, 35, 37].

8. CONCLUSIONES

- La utilización de 400 mg de TQ administrada semanalmente o incluso mensualmente ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la malaria provocada por las especies *P. falciparum* y *P. vivax*.
- Aunque dosis de 800 mg de TQ son efectivas en la cura radical por *P. vivax*, este fármaco presenta una mejor respuesta clínica cuando se utiliza en combinación con CQ u otros esquizotomicidas hemáticos.
- La TQ, al igual que el resto de 8-aminoquinolinas, produce anemias hemolíticas graves en pacientes deficientes en G6PD.
- La larga vida media de la TQ es una ventaja con respecto a la PQ ya que mejora la adherencia al tratamiento, permitiendo administrar una única dosis semanalmente a diferencia de la PQ que requiere un tratamiento diario durante 14 días.
- Debido a que las concentraciones plasmáticas de TQ permanecen durante más tiempo en sangre, a causa de su vida media larga, el riesgo de anemias graves es mayor en comparación con la PQ.
- No hay estudios que confirmen que la TQ es más efectiva que la PQ en el tratamiento de la cura radical, sin embargo, es un buen sustituto en zonas endémicas en las que el parásito es resistente a la PQ.
- Los efectos adversos de la TQ son principalmente síntomas gastrointestinales (diarrea, vómitos...), además de metahemoglobinemia y dolor de cabeza.
- Es imprescindible, para evitar la aparición de anemias, el diagnóstico previo de la deficiencia en G6PD antes de iniciar el tratamiento con este antipalúdico.
- El diagnóstico de esta alteración genética debe realizarse de forma diferente en hombres y mujeres. A las mujeres se les debe realizar una prueba cuantitativa para poder identificar la actividad específica de la enzima. En cambio, a los hombres con una prueba cualitativa será suficiente.
- La TQ solo se administrará a pacientes que tengan una actividad de G6PD $\geq 70\%$, y habrá que tener especial precaución en embarazadas y lactantes debido a la posibilidad de que el niño sea deficiente.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Miller L, Baruch D, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature*, 2002; 415 (6872): 673-679.
- [2] Schuster FL. Cultivation of *Plasmodium* spp. *Clinical Microbiology Reviews*, Jul 2002; 15 (3): 355-364.
- [3] Gitta B, Kilian N. Diagnosis of Malaria Parasites *Plasmodium* spp. in Endemic Areas: Current Strategies for an Ancient Disease. *BioEssays*, 2020; 42 (1): 1900138.
- [4] Bharti RS, Vashisht K, Ahmed N, Nayak A, Pande V, Mishra N. First report of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants (Mahidol and Acores) from malaria-endemic regions of northeast India and their functional evaluations in-silico. *Acta Tropica*, 2020; 202: 105252.
- [5] Kappe S, Buscaglia CA, Nussenzweig V. Plasmodium sporozoite molecular cell biology. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2004; 20: 29-59.
- [6] Herusutopo A, Wibowo R, Meliala JI. Application of malaria detection of drawing blood cells using microscopic OpenCV. *International Journal of Communication & Information Technology (CommIT)*, 2011; 5 (2): 65-73.
- [7] Chu CS, Freedman DO. Tafenoquine and G6PD: a primer for clinicians. *Journal of Travel Medicine*, 2019; 26 (4): 1-11.
- [8] Tse EG, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malaria Journal*, 2019; 18: 93.
- [9] Peters W. The Evolution of Tafenoquine—Antimalarial for a New Millennium? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1999; 92: 345-352.
- [10] Foley M, Tilley L. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents. *Pharmacology & Therapeutics*, 1998; 79 (1): 55-87.
- [11] WHO. Guidelines for the treatment of malaria-3rd edition.
- [12] Salako LA, Sowunmi A, Walker O. Evaluation of the clinical efficacy and safety of halofantrine in falciparum malaria in Ibadan, Nigeria. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990; 84 (5): 644-647.
- [13] Müller O, Lu G, Jahn A, Mockenhaupt FP. How worthwhile is methylene blue as a treatment of malaria? *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2019; 17(7): 471-473.
- [14] Commons RJ, McCarthy JS, Price RN. Tafenoquine for the radical cure and prevention of malaria: the importance of testing for G6PD deficiency. *The Medical Journal of Australia*, 2020; 212 (4): 152-153.

- [15] Hounkpatin AB, Kreidenweiss A, Held J. Clinical utility of tafenoquine in the prevention of relapse of *Plasmodium vivax* malaria: a review on the mode of action and emerging trial data. *Infection and Drug Resistance*, 2019; 12: 553-570.
- [16] Brueckner RP, Lasseter KC, Lin ET, Schuster BG. First-time-in-humans safety and pharmacokinetics of WR 238605, a new antimalarial. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998; 58 (5): 645-649.
- [17] Charles BG, Miller AK, Nasveld PE, Reid MG, Harris IE, Edstein MD. Population Pharmacokinetics of Tafenoquine during Malaria Prophylaxis in Healthy Subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007; 51 (8): 2709-2715.
- [18] Chu CS, Bancone G, Kelley M, Advani N, Domingo GJ, Cuotingo-de la Paz EM et al. Optimizing G6PD testing for *Plasmodium vivax* case management: why sex, counseling, and community engagement matter. *Wellcome Open Research*, 2020; 5 (21): 1-10.
- [19] Howes RE, Dewi M, Piel FB, Monteiro WM, Battle KE, Sakuntabhai A et al. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions. *Malaria Journal*, 2013; 12 (418): 1-15.
- [20] Shanks GD, Oloo AJ, Aleman GM, Ohrt C, Klotz FW, Braitman D, et al. A New Primaquine Analogue, Tafenoquine (WR 238605), for Prophylaxis against *Plasmodium falciparum* Malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 2001; 33 (12): 1968-1974.
- [21] Lell B, Faucher JF, Missinou MA, Borrmann S, Dangelmaier O, Horton J et al. Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study. *The Lancet*, 2000; 355 (9220): 2041-2045.
- [22] Rueangweerayut R, Bancone G, Harrell EJ, Beelen AP, Kongpatanakul S, Möhrle JJ, et al. Hemolytic Potential of Tafenoquine in Female Volunteers Heterozygous for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency (G6PD Mahidol Variant) versus G6PD-Normal Volunteers. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2017; 97 (3): 702-711.
- [23] Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, Vélez ID, Namaik-larp V, Chu CS et al. Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. *The New England Journal of Medicine*, 2019; 380 (3): 229-241.
- [24] John GK, Douglas NM, Von Seidlein L, Nosten F, Baird JK, White NJ et al. 2012. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: a critical review of the literature. *Malaria Journal*, 2012; 11: 280.
- [25] Watson J, Taylor WRJ, Bancone G, Chu CS, Jittamala P, White NJ. Implications of current therapeutic restrictions for primaquine and tafenoquine in the radical cure of vivax malaria. *PLOS Neglected Tropical Disease*, 2018; 12 (4): e0006440.
- [26] Peters W, Robinson BL, Milhous WK. The chemotherapy of rodent malaria LI. Studies on a new 8-aminoquinoline, WR 238605. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 1993; 87 (6): 547-552.

[27] Hale BR, Owusu-Agyei S, Fryauff DJ, Koram KA, Adjuik M, Oduro AR et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Tafenoquine for Weekly Prophylaxis against *Plasmodium falciparum*. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 36 (5): 541-549.

[28] Brueckner RP, Coster T, Wesche DL, Shmuklarsky M, Schuster BG. Prophylaxis of *Plasmodium falciparum* infection in a human challenge model with WR 238605, a new 8-aminoquinoline antimalarial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998; 42 (5): 1293-1294.

[29] Walsh DS, Eamsila C, Sasiprapha T, Sangkharomy S, Khaewsathien P, Supakalin P et al. Efficacy of Monthly Tafenoquine for Prophylaxis of *Plasmodium vivax* and Multidrug-Resistant *P. falciparum* Malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 2004; 190 (8): 1456-1463.

[30] Dow GS, Gettayacamin M, Hansukjariya P, Imerbsin R, Komcharoen S, Sattabongkot J et al. Radical curative efficacy of tafenoquine combination regimens in *Plasmodium cynomolgi*-infected Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Malaria Journal*, 2011; 10: 212.

[31] Walsh DS, Looareesuwan S, Wilairatana P, Heppner DG, Tang DB, Brewer TG et al. Randomized Dose-Ranging Study of the Safety and Efficacy of WR 238605 (Tafenoquine) in the Prevention of Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria in Thailand. *The Journal of Infectious Diseases*, 1999; 180 (4): 1282-1287.

[32] Walsh DS, Wilairatana P, Tang DB, Heppner DG, Brewer TG, Krudsood S et al. Randomized Trial of 3-Dose Regimens of Tafenoquine (WR238605) versus Low-Dose Primaquine for Preventing *Plasmodium vivax* Malaria Relapse. *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 39 (8): 1095-1103.

[33] Nasveld P, Kitchener S. Treatment of acute vivax malaria with tafenoquine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005; 99 (1): 2-5.

[34] Miller AK, Harrell E, Ye L, Baptiste-Brown S, Kleim JP, Ohrt C et al. Pharmacokinetic interactions, and safety evaluations of coadministered tafenoquine and chloroquine in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2013; 76 (6): 858-867.

[35] Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *The Lancet*, 2014; 383 (9922): 1049-1058.

[36] Green JA, Mohamed K, Goyal N, Bouhired S, Hussaini A, Jones SW et al. Pharmacokinetic Interactions between Tafenoquine and Dihydroartemisinin-Piperaquine or Artemether-Lumefantrine in Healthy Adult Subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016; 60 (12): 7321-7332.

[37] Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, Lon C, Saunders DL, Mohammed R et al. Single-Dose Tafenoquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. *The New England Journal of Medicine*, 2019; 380 (3): 215-28.