

## Archivos suplementarios

### Características de los estudios

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artículo               | Randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of tafenoquine versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune subjects<br>Nasvelt, <i>et al.</i> , (2010)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Autores                | Peter E. Nasveld, Michael D. Edstein, Mark Reid, Leonard Brennan, Ivor E. Harris, Scott J. Kitchener, Peter A. Leggat, Philip Pickford, Caron Kerr, Colin Ohrt, William Prescott, and the Tafenoquine Study Team                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Criterios de selección | Inclusión: sujetos masculinos y femeninos que tenían entre 18 y 55 años de edad, considerados saludable por antecedentes médicos y examen físico con valores hematológicos y bioquímicos normales, G6PD normal, estar dispuesto y ser capaz de dar su consentimiento informado por escrito y cumplir con el protocolo del estudio<br>Exclusión: las mujeres fueron excluidas si estaban embarazadas, lactando o no querían utilizar métodos anticonceptivos reconocidos.                                                                                                                                                                                                           |
| Resultados             | Eficacia de la profilaxis a 6 meses y eficacia del tratamineto anti-recaída en personas sanas con exposicion a 6 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sesgo                  | Sesgo de realización: estudio doble ciego (bajo)<br>Sesgo de selección: un sistema de aleatorización en bloques para una proporción de 3:1 (bajo)<br>Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores no está determinado. (poco claro)<br>Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo)<br>Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo)                                                                                                             |
| Artículo               | Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of <i>Plasmodium vivax</i> malaria (DETECTIVE): A multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study<br>Llanos, <i>et al.</i> , (2014)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Autores                | Alejandro Llanos-Cuentas, Marcus V Lacerda, Ronnatrai Rueangweerayut, Srivicha Krudsood, Sandeep K Gupta, Sanjay K Kochar, Preetam Arthur, Nuttagarn Chuenchom, Jörg J Möhrle, Stephan Duparc, Cletus Ugwuogbulam, Jörg-Peter Kleim, Nick Carter, Justin A Green, Lynda Kellam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Criterios de selección | Inclusión: <i>P. vivax</i> no complicado confirmado microscópicamente, monoinfección con una densidad parasitaria asexual de más de 100 por µl de sangre y menos de 100.000 por µl sangre<br>Exclusión: tratamiento antipalúdico en los últimos 30 días, paludismo grave, vómito intensos, hemoglobina de menos de 70 g /L, mujeres embarazadas o lactantes, paciente con actividad enzimática G6PD <70%, pacientes femeninas con actividad enzimática G6PD <90% ingresaban solo si tenían hemoglobina de 100 g/L o más.                                                                                                                                                           |
| Resultados             | No se hizo ninguna distinción entre la recurrencia de <i>P. vivax</i> causada por recrudescencia, reinfección o recaída por activación de hipnozoitos. El resultado principal fue la eficacia de pacientes que estaban libre de recaídas a los 6 meses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sesgo                  | Sesgo de realización: doble ciego (bajo)<br>Sesgo de selección: una asignación al azar generada por un programa de forma estratificado por el recuento de parásitos de línea de base ( $\leq 7.500$ y $> 7.500$ por µl de sangre) (bajo)<br>Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores es correcto y es poco probable que se haya roto (bajo)<br>Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo)<br>Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo) |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artículo               | Tafenoquine for preventing relapse in people with <i>Plasmodium vivax</i> malaria (Review)<br>Rajapakse, 2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Autores                | Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Criterios de selección | Inclusión: a adultos y niños con diagnóstico confirmado (clínico y parasitológico) de paludismo por <i>P. vivax</i><br>Exclusión: estudios en que las personas con deficiencia de G6PD se han excluido y en poblaciones sin detección de deficiencia de G6PD, estudios aleatorizados sobre profilaxis, estudios no controlados, informes de casos y estudios farmacocinéticos                                                                                                                                                                     |
| Resultados             | Parasitemia recurrente por <i>P. vivax</i> durante seis meses de seguimiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sesgo                  | Sesgo de publicación: no evaluado (poco claro)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Artículo               | Estimation of the antirelapse efficacy of Tafenoquine, using <i>Plasmodium vivax</i> genotyping<br>Beck, et al. (2016)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Autores                | Hans Peter Beck, Rahel Wampfler, Nick Carter, Gavin Koh, Lyda Osorio, Ronnatrai Rueangweerayut, Srivicha Krudsood, Marcus V. Lacerda, Alejandro Llanos Cuentas, Stephan Duparc, Justin P. Rubio y Justin A. Green                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Criterios de selección | Inclusión: <i>P. vivax</i> no complicado confirmado microscópicamente, monoinfección con una densidad parasitaria asexual de más de 100 por $\mu$ l de sangre y menos de 100.000 por $\mu$ l sangre<br>Exclusión: tratamiento antipalúdico en los últimos 30 días, paludismo grave, vómito intensos, hemoglobina de menos de 70 g/L, mujeres embarazadas o lactantes, paciente con actividad enzimática G6PD <70 %, pacientes femeninas con actividad enzimática G6PD <90 % ingresaban solo si tenían hemoglobina de 100 g/L o más.               |
| Resultados             | - Recurrencia homóloga de <i>Plasmodium vivax</i> a 6 meses<br>- Recurrencia heteróloga de <i>Plasmodium vivax</i> a 6 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sesgo                  | Sesgo de realización: doble ciego (bajo)<br>Sesgo de selección: aleatorizado (bajo)<br>Sesgo de detección: no se menciona cómo se realizó no se menciona cómo se realizó el cegamiento de los evaluadores (poco claro)<br>Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo)<br>Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo) |
| Artículo               | A randomized, double blind, active control trial to evaluate the efficacy and safety of a three day course of tafenoquine monotherapy for the treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria<br>Fukuda, et al. (2016)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Autores                | Mark M. Fukuda, Srivicha Krudsood, Khadeeja Mohamed, Justin A Green, Sukhuma Warrasak, Harald Noedl, Ataya Euswas, Mali Ittiverakul, Nillawan Buathong, Sabaitip Sriwichai, R. Scott Miller, Colin Oh                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Criterios de selección | Inclusión: pacientes masculinos o femeninos de 20 a 60 años con infección por <i>P. vivax</i> confirmada microscópicamente en frotis de sangre (densidad de parásitos >500 y <200.000/ $\mu$ l)<br>Exclusión: premenarquia, embarazada o lactando, no deseo de planificar, infección mixta, vómitos graves, o problemas de absorción intestinal, enfermedad renal, cirugía ocular previa, anomalías corneales o retinianas, glaucoma, personas alérgicas a las 8 aminoquinoleínas y los que utilizaron antimaláricos en los últimos 30 días       |
| Resultados             | - Eficacia en el día 28, definida parasitológicamente<br>- Proporción de pacientes sin reaparición de parasitemia por <i>P. vivax</i> en los días 60, 90 y 120                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Sesgo                  | Sesgo de realización: doble ciego (bajo)<br>Sesgo de selección: aleatorizado (bajo)<br>Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores es correcto y es poco probable que se haya roto (bajo)<br>Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo)<br>Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo)                     |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artículo               | Tafenoquine for primary and terminal prophylaxis of malaria in apparently healthy people: A systematic review<br>Rodrigo, <i>et al.</i> (2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Autores                | Chaturaka Rodrigo, Senaka Rajapakseb y Sumadhya Deepika Fernando                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Criterios de selección | Inclusión: todos los diseños de estudios clínicos, incluyendo estudios abiertos que han utilizado tafenoquina como tratamiento en profilaxis primaria o terminal en adultos y niños sanos al inicio del estudio<br>Exclusión: estudios que inscribieron a pacientes con diagnóstico de paludismo sintomático o asintomático al inicio del estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Resultados             | Eficacia de la profilaxis a 6 meses y eficacia del tratamiento anti recaída en personas sanas con exposición a 6 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sesgo                  | Sesgo de publicación: no evaluado (poco claro)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Artículo               | Tafenoquine versus Primaquine to prevent relapse of <i>Plasmodium vivax</i> malaria<br>Llanos, <i>et al.</i> (2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Autores                | A. Llanos Cuentas, M.V.G. Lacerda, T.T. Hien, I.D. Vélez, C. Namaik Iarp, C.S. Chu, M.F. Villegas, F. Val, W.M. Monteiro, M.A.M. Brito, M.R.F. Costa, R. Chuquiyauri, M. Casapía, C.H. Nguyen, S. Aruachan, R. Papwijitsil, F.H. Nosten, G. Bancone, B. Angus, S. Duparc, G. Craig, V.M. Rousell, S.W. Jones, E. Hardaker, D.D. Clover, L. Kendall, K. Mohamed, G.C.K.W. Koh, V.M. Wilches, J.J. Breton, and J.A. Green                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Criterios de selección | Inclusión: = Llanos (2014) excepto que se incluían las personas con actividad enzimática G6PD >40 % en mujeres y en hombres >70 %. Los pacientes debían tener un nivel de hemoglobina >7 g/dl, excepto las pacientes con actividad moderada de la enzima G6PD, que debían tener un nivel de hemoglobina >8 g/dl<br>Exclusión: = Llanos (2014)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Resultados             | Eficacia de la profilaxis a 6 meses y eficacia del tratamiento anti recaída en personas sanas con exposición a 6 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sesgo                  | Sesgo de realización: estudio doble ciego (bajo)<br>Sesgo de selección: aleatorizado (bajo)<br>Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores no está determinado (poco claro)<br>Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo (bajo)<br>Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante (bajo)                                                                                                                                                              |
| Artículo               | Single dose Tafenoquine to prevent relapse of <i>Plasmodium vivax</i> malaria<br>Lacerda, <i>et al.</i> (2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Autores                | M.V.G. Lacerda, A. Llanos Cuentas, S. Krudsood, C. Lon, D.L. Saunders, R. Mohammed, D. Yilma, D. Batista Pereira, F.E.J. Espino, R.Z. Mia, R. Chuquiyauri, F. Val, M. Casapía, W.M. Monteiro, M.A.M. Brito, M.R.F. Costa, N. Buathong, H. Noedl, E. Diro, S. Getie, K.M. Wubie, A. Abdissa, A. Zeynudin, C. Abebe, M.S. Tada, F. Brand, H. P. Beck, B. Angus, S. Duparc, J. P. Kleim, L.M. Kellam, V.M. Rousell, S.W. Jones, E. Hardaker, K. Mohamed, D.D. Clover, K. Fletcher, J.J. Breton, C.O. Ugwuegbulam, J.A. Green, and G.C.K.W. Koh                                                                                                                                  |
| Criterios de selección | Inclusión: >16 años de edad, (≥18 años de edad si está en Etiopía) e infección por <i>P. vivax</i> confirmada microscópicamente (>100 a <100.000 parásitos asexuales por microlitro) y un intervalo QT corregido según fórmula de Fridericia (QTcF) <de 450 mseg. Las participantes tenían pruebas de embarazo negativas, no estaban amamantando y usaban anticonceptivos aprobados<br>Exclusión: infección mixta o paludismo grave, vómito intenso, hemoglobina <7 g/dl, pruebas hepáticas normales, uso de un fármaco antipalúdico en los 30 días previos o participación en estudio previo, alergias a 8 aminoquinoleínas o cloroquina. Pacientes con deficiencia de G6PD |
| Resultados             | El resultado primario de eficacia fue el porcentaje de pacientes que estaban libres de recurrencia a los 6 meses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sesgo                  | Sesgo de realización: estudio doble ciego (bajo)<br>Sesgo de selección: aleatorizado (bajo)<br>Sesgo de detección: el cegamiento de los evaluadores no está determinado. (poco claro)<br>Sesgo de notificación: se dispone del protocolo de estudio y todos los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo. (bajo)<br>Sesgo de desgaste: la proporción de datos faltantes o su posible efecto no es suficiente para tener un impacto clínicamente relevante. (bajo)                                                                                                                                                           |

**Estudios excluidos por la matriz Caspe**

| <b>Artículo</b>                                                                                                                                                                        | <b>Autor</b>                  | <b>Motivo</b>                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Tafenoquine at therapeutic concentrations does not prolong Fridericia-corrected QT interval in healthy subjects                                                                        | Green, <i>et al.</i>          | Habla de seguridad, no de eficacia.                            |
| Tafenoquine treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria: suggestive evidence that CYP2D6 reduced metabolism is not associated with relapse in the Phase 2b DETECTIVE trial            | Jean, <i>et al.</i>           | Estudio in vitro                                               |
| Exposure-response analyses for Tafenoquine after administration to patients with <i>Plasmodium vivax</i> malaria                                                                       | Tenero, <i>et al.</i>         | No habla de eficacia, habla de farmacocinética según la dosis. |
| Prophylactic efficacy of primaquine for preventing <i>Plasmodium falciparum</i> and <i>Plasmodium vivax</i> parasitaemia in travelers: A meta-analysis and systematic review           | Kolifarhood, <i>et al.</i>    | No habla de tafenoquina, solo habla de primaquina.             |
| Comparative ophthalmic assessment of patients receiving tafenoquine or chloroquine/primaquine in a randomized clinical trial for <i>Plasmodium vivax</i> malaria radical cure          | Warrasak, <i>et al.</i>       | Solo habla de seguridad oftálmica.                             |
| A retrospective analysis of the protective efficacy of tafenoquine and mefloquine as prophylactic anti-malarials in non-immune individuals during deployment to a malaria-endemic area | Dow, <i>et al.</i>            | Estudio retrospectivo, no se establecen medidas de asociación. |
| Short-course primaquine for the radical cure of <i>Plasmodium vivax</i> malaria: A multicenter, randomized, placebo-controlled non-inferiority trial                                   | Taylor, <i>et al.</i>         | Solo habla de primaquine.                                      |
| Hemolytic potential of Tafenoquine in female volunteers heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency (G6PD Mahidol Variant) versus G6PD-normal volunteers      | Rueangweerayut, <i>et al.</i> | Habla de seguridad, no de eficacia.                            |