

Tratamiento pediátrico para Malaria por *P. vivax*

Nuevos datos positivos

El estudio TEACH (*Tafenoquine Exposure Assessment in Children*) evaluó la farmacocinética (FC), la seguridad y la eficacia de la tafenoquina para el tratamiento de niños con malaria por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) y aporta datos importantes sobre el posible uso del fármaco en la prevención de recaídas de malaria por *P. vivax* en niños y adolescentes de 6 meses a 15 años de edad justamente cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) lleva a cabo una revisión de las directrices para el tratamiento de la malaria.

Contexto

Cuando un mosquito infectado pica una persona, transmite el parásito *P. vivax* que infecta la sangre y causa un episodio agudo de malaria. El parásito puede permanecer inactivo en el hígado (en forma de hipnozoito), desde donde se reactiva periódicamente ocasionando recaídas de malaria a pesar de completar con éxito el tratamiento de la fase sanguínea. Por lo tanto, una única infección por *P. vivax* puede ocasionar varios episodios de malaria, inclusive sin una nueva picadura de mosquito. Estas recaídas pueden manifestarse semanas, meses o incluso años después de la infección inicial. La cura radical es un tratamiento tanto para la infección aguda de la fase sanguínea, como para la prevención de recaídas de la fase hepática latente.

Los niños representan un grupo de alto riesgo para malaria por *P. vivax* ya que los niños de 2 a 6 años de edad son la población de mayor prevalencia. Los niños de menos de 14 años representaron, en 2019, el 35 % de los casos recurrentes de malaria por *P. vivax* de Colombia¹, el 22 % de los casos de Brasil,² y el 54 % de los casos de Perú³. Los episodios repetidos de malaria tienen un efecto negativo sobre el desarrollo del niño y causan incidencia acumulada de anemia grave, deterioro físico y cognitivo,⁴ e inclusive muerte.⁵

La tafenoquina es un medicamento del grupo de las 8 aminoquinolinas y GSK juntamente con Medicines for Malaria Venture (MMV) desarrollaron un tratamiento de dosis única para la malaria por *P. vivax*. La tafenoquina dosis única, medicamento sin patente, cuenta con la aprobación de los entes reguladores de los Estados Unidos, Australia, Brasil, Tailandia y Perú para la cura radical (prevención de recaídas) de la malaria por *P. vivax* para uso en adultos y adolescentes a partir de los 16 años de edad en tratamiento con cloroquina para infección aguda de la fase sanguínea de *P. vivax*. Así mismo, se encuentra actualmente en estudio por los entes pertinentes de seis países endémicos, como Colombia. La aprobación regulatoria es un primer paso necesario que se debe cumplir a la hora de realizar estudios de viabilidad sobre dichas alternativas.

En la actualidad, no existen formulaciones pediátricas por grupo etario precalificadas por la OMS para la prevención de recaídas de malaria por *P. vivax* en niños. El tratamiento de preferencia actual es la primaquina con un tratamiento de 14 días de conformidad con las directrices de la OMS, aunque algunas

¹ Página Web del Instituto Nacional de Salud de Colombia: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemiologico.aspx>. Visitada [26 de marzo, 2021].

² Página Web del Tableau Public. Brasil – página malária. <https://public.tableau.com/profile/malaria.brasil#!/>. Visitada [26 de marzo, 2021].

³ Página Web del Centro de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú. Sala situacional. <https://www.dge.gob.pe/salasituacional>. Visitada [26 de marzo, 2021].

⁴ Fernando D, Wickremasinghe R, Mendis KN, Wickremasinghe, AR. Cognitive performance at school entry of children living in malaria-endemic areas of Sri Lanka. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003;97(2):161–165. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(03\)90107-6](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(03)90107-6).

⁵ Patriani D, Arguni E, Kenangalem E, et al. Early and late mortality after malaria in young children in Papua, Indonesia. *BMC Infect Dis*. 2019;19: 922. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4497-y>.

guías por país recomiendan la misma dosis por 7 días. Por lo general, se asocia la mala adherencia de la primaquina a los 14 días de esquema terapéutico, con la consiguiente reducción de eficacia.^{6,7,8} La tafenoquina podría ser la respuesta al tratamiento de malaria por *P. vivax* dado que previene las recaídas de malaria con una dosis única, potencialmente superando así los inconvenientes de adherencia al tratamiento.

El estudio

El estudio TEACH aporta las pruebas necesarias para el registro de una formulación pediátrica de tafenoquina dosis única. El estudio TEACH investigó un novedoso comprimido de 50 mg de tafenoquina, dispersable en agua para facilitar el uso en niños y un comprimido aprobado de 150 mg de tafenoquina para niños y adolescentes de 6 meses a 15 años de edad y con peso a partir de los 5 kg. Fueron incluidos un total de 60 sujetos de Colombia y Vietnam en el estudio TEACH.

El estudio TEACH evaluó diferentes dosis de tafenoquina de acuerdo con el peso de niños y adolescentes. Se suministró una dosis única de tafenoquina y un ciclo de cloroquina de acuerdo con las guías locales o nacionales de tratamiento para la fase sanguínea aguda de la enfermedad. Se realizó la prueba de detección de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en todos los sujetos antes del suministro de tafenoquina y fueron excluidos los sujetos con menos del 70 por ciento de actividad enzimática de G6PD.

No fueron registrados hallazgos de seguridad inesperados. El porcentaje global de sujetos con eventos adversos fue similar a estudios previos de adultos y adolescentes a partir de los 16 años de edad (37/60, o 62 %). El evento adverso más frecuente fue vómitos en 12 sujetos (12/60, o 20 %). No fueron registrados eventos adversos graves relacionados al fármaco. La tasa de eficacia sin recurrencia del 95 % a los cuatro meses es similar a los estudios de tafenoquina en adultos y adolescentes mayores.

Los datos de TEACH validarían las siguientes recomendaciones de dosis en función del peso: niños con un peso entre 10 kg y 20 kg deberían recibir 100 mg en dos comprimidos dispersables; sujetos con un peso entre 20 kg y 35 kg deberían recibir 200 mg en cuatro comprimidos dispersables; y sujetos con un peso superior a 35 kg deberían recibir 300 mg en dos comprimidos de 150 mg, actualmente aprobados para poblaciones de mayor edad. Aunque no se incluyó a ningún sujeto en la franja de peso más baja (niños de 6 meses a 2 años de edad, con un peso entre 5 kg y 10 kg), datos de modelaje FC de TEACH indican que un niño de esa franja de peso debería recibir una dosis de 50 mg de tafenoquina en comprimidos dispersables.

Planes para el futuro en Latinoamérica

Los datos del estudio TEACH validan la reciente solicitud de aprobación reglamentaria de tafenoquina pediátrica en Australia y se utilizarán también para validar las solicitudes ante las autoridades reglamentarias en los países endémicos de malaria. En caso de aprobación, y tras la revisión de pruebas por parte de la OMS, la tafenoquina pediátrica podría convertirse en una importante nueva herramienta para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* en niños.

⁶ Takeuchi R, Lawpoolsri S, Imwong M et al. Directly-observed therapy (DOT) for the radical 14-day primaquine treatment of *Plasmodium vivax* malaria on the Thai-Myanmar border. *Malaria Journal*. 2010;9:308. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-308>.

⁷ Abreha A, Hwang J, Thriemer K, 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 Medicine*. 2017;14(5):e1002299. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002299>.

⁸ Douglas NM, Poespoprodjo JR, Patriani D, et al. Unsupervised primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria relapses in southern Papua: a hospital-based cohort study. *PLOS Medicine*. 2017;14(8):e1002379. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002379>.

En la actualidad, se trabaja arduamente para realizar estudios de investigación en Latinoamérica y en el sudeste asiático que la OMS podría aprovechar a la hora de recomendar políticas sobre la decisión de adoptar pruebas de G6PD y tafenoquina en sus respectivos países, incluyendo la planeación de estudios de viabilidad operativa, análisis de costo eficacia e impacto presupuestario, todo esto en estrecha colaboración con los gobiernos nacionales.