

# Referentes teóricos y antecedentes

## Generalidades de la malaria vivax

*Plasmodium vivax* causa cerca de 4,5 millones de casos de malaria en todo el mundo y predomina en áreas donde los programas de control para esta infección se han intensificado y la prevalencia de la enfermedad es baja (1,2). En la región de las Américas, *P. vivax* es la especie causante del 78,6% de los casos de malaria (2), y en Colombia, causa cerca del 60% de los casos anuales reportados en el país (3).

*P. vivax* posee características biológicas que dificultan su eliminación, una de las más importantes es la capacidad de desarrollar un estadio hepático, el hipnozoíto, que permanece latente en el hígado y se reactiva después de varios semanas o meses del tratamiento a un episodio de malaria, este fenómeno ocasiona un tipo de recurrencia de la infección llamado recaída, que consiste en la reaparición de parasitemia, generalmente acompañada de manifestaciones clínicas (1,4). Las recaídas cursan con gametocitos, lo cual contribuye a mantener la transmisión de esta especie al vector y posteriormente a otros huéspedes susceptibles (1). Por otra parte, los hipnozoítos son indetectables para los métodos de diagnóstico y la evidencia en muchas regiones endémicas sugiere que no siempre son eliminados con el tratamiento antimalárico, lo que dificulta el diseño de estrategias para prevenir las recaídas (5).

## Tratamiento de la infección por *P. vivax*

Para la infección por *P. vivax* se usa un tratamiento combinado de dos antimaláricos, el primero para eliminar las formas sanguíneas y el segundo contra las formas hepáticas. La cloroquina (una 4-aminoquinolina) es el medicamento más usado como esquizonticida sanguíneo, la cual presenta adecuada respuesta terapéutica en muchas regiones; en lugares con reporte de falla terapéutica, se usan terapias combinadas basadas en artemisinina (4,6,7). Para evitar la aparición de recaídas se usa la primaquina, una 8-aminoquinolina, que no solo tiene actividad contra los gametocitos de las diversas especies plasmodiales que infectan al hombre, sino además contra los hipnozoítos. La acción terapéutica efectiva de la primaquina conduce a la cura radical, es decir, evitará la aparición de recaídas; sin embargo, tiene la desventaja de estar contraindicada en gestantes, lactantes, niños menores de 6 meses y personas con deficiencia en la actividad de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (dG6PD); en este último caso, debido al riesgo de hemólisis severa (8,9).

La evaluación de la respuesta terapéutica a la primaquina es compleja debido a que los estudios usualmente deben ser llevados a cabo en zonas con transmisión de malaria, donde la discriminación certera entre una recaída y una reinfección no es posible (10,11). Por esto, la eficacia terapéutica a la primaquina se evalúa en función de las recurrencias (contempla tanto recaídas como reinfecciones) (11,12). En este sentido, el esquema estándar de primaquina (0,25 mg/Kg/día durante 14 días equivalente a 3,5mg/Kg dosis total), ha mostrado una pobre eficacia para prevenir recurrencias en 6 meses; con tasas de incidencia de recurrencias cercanas al 30% cuando el tratamiento se administra de manera supervisada (11,12). En el escenario de un tratamiento no supervisado esta tasa de recurrencias en 6 meses es cercana al 50% (13). Las alternativas terapéuticas para prevenir las

recurrencias de malaria por *P. vivax* son pocas, incluyen, la administración de una mayor dosis de primaquina con la administración completamente supervisada (en 14 o 7 días, pero este último esquema no ha sido aprobado por la OMS) o el uso de tafenoquina, otra 8-aminoquinolina recientemente aprobada en algunos países (12,14), la cual es mejor que el tratamiento con primaquina no supervisado.

La tafenoquina ofrece la ventaja de administrarse en una dosis única, lo que promete una buena adherencia (14). Sin embargo, su uso ha sido aprobado hasta ahora en individuos mayores de 16 años, tiene mantiene las mismas contraindicaciones de la primaquina, y su efecto sólo se ha evaluado en pacientes sin dG6PD (15). Una dosis alta de primaquina (>3,5 mg/Kg) también pone en un riesgo aún mayor a la población con esta deficiencia, es por esto que disponer de un tratamiento bien tolerado y eficaz para la cura radical de *P. vivax*, requiere un tamizaje de la deficiencia de G6PD y un algoritmo de tratamiento según el estado de la deficiencia (8,16). La OMS en su guía de tratamiento para la malaria, recomienda la realización de pruebas para detectar la dG6PD antes de administrar el tratamiento con primaquina para la cura radical de *P. vivax* (17), sin embargo, cada país es autónomo en acoger esta directriz, en la mayoría de los países, se usa actualmente el esquema estándar de primaquina (3,5 mg/Kg en 7 o 14 días) sin tamizaje previo para la dG6PD (2). Estudios recientes han demostrado que existe riesgo de hemólisis incluso con la dosis de 3,5 mg/kg (18,19); por lo tanto, idealmente todos los pacientes antes de recibir una 8-aminoquinolina deberían ser evaluados para detectar la actividad G6PD, cualquiera que sea la dosis de primaquina utilizada. Cuando está disponible la prueba para G6PD, la recomendación es tratar a los pacientes con deficiencia de actividad enzimática con un esquema de 0,75 mg/Kg de primaquina semanalmente durante 8 semanas (20).

### Deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

La dG6PD es un desorden genético ligado al cromosoma X, se han informado más de 180 variantes genéticas, asociadas al déficit de G6PD, la mayoría de estas presentan fenotipos asintomáticos (21). Diferentes estudios han identificado mutaciones asociadas a niveles variables de actividad enzimática, es así como se ha logrado establecer que las variantes alélicas africanas, denominadas como variantes A, son las más frecuentes a nivel mundial y en las Américas. Las variantes A, tienen a su vez una subclasificación como A+, la cual puede estar asociada a una actividad normal o deficiente muy leve, mientras que la variante A-, presenta una actividad enzimática anormal entre el 8 y el 20%. La variante mediterránea se considera más grave, presentándose con <5% de la actividad normal (22).

Se estima que más de 400 millones de personas a nivel mundial, tienen algún grado de dG6PD, siendo la distribución de esta condición muy variable, dependiendo de la región y del grupo étnico. Los porcentajes más altos de prevalencia de la condición deficiente de la enzima han sido reportados a nivel mundial en países africanos (20%), del Mediterráneo (4 - 30%) y del sudeste de Asia (10 - 20%) (23). Se ha observado, además, que, en regiones endémicas para malaria, la frecuencia alélica del gen que determina la dG6PD está presente en alrededor del 8% de la población (aproximadamente 220 millones de hombres y 133 millones de mujeres) (23).

Debido a que la dG6PD es causada por una alteración en el cromosoma sexual "X", los hombres pueden presentar dos genotipos: hemicigotos normales o hemicigotos deficientes, mientras las mujeres pueden ser homocigotas normales, homocigotas deficientes o heterocigotas, pudiendo ser o no deficientes debido al fenómeno de lionización (inactivación de un cromosoma x) (24). Estos cinco genotipos en hombres y mujeres pueden dan lugar a la presentación de tres fenotipos (17) (figura 1):

- 1) Actividad G6PD normal: Hombres y mujeres con una actividad enzimática en los eritrocitos > 80%.
- 2) Actividad G6PDH deficiente: Hombres hemicigotos para un alelo deficitario, que presenten una actividad enzimática en los eritrocitos <10% de lo normal. Mujeres que presenten una actividad enzimática en los eritrocitos <30% de lo normal. Estas mujeres pueden ser homocigóticas para el alelo deficitario, bialélicas o heterocigóticas para un alelo deficitario con predominio de eritrocitos con dG6PD.
- 3) Actividad G6PD intermedia. Solo mujeres heterocigóticas con un alelo deficitario y otro normal. Tiene una actividad enzimática entre el 30% y el 80% normal.

Figura 1. Representación gráfica de los genotipos y fenotipos para la deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

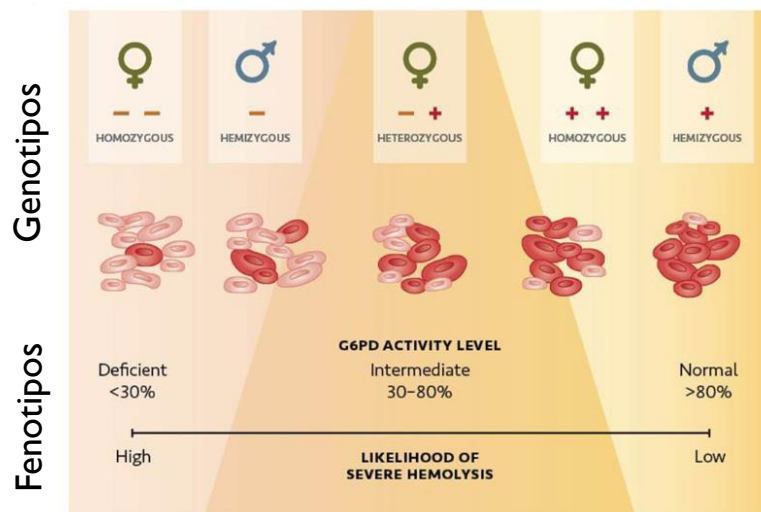


Imagen tomada de: Domingo G y cols (22).

### Diagnóstico de la deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Para el diagnóstico de dG6PD se dispone de varios métodos, cualitativos y cuantitativos, algunos de aplicación en el lugar de asistencia (17) Las pruebas cualitativas se usan como tamizaje y son las más usadas, un ejemplo de estas es la prueba de mancha fluorescente. Esta prueba mide la presencia del cofactor NADPH por una reacción química y de fluorescencia. Este método permite clasificar las muestras de sangre de hombres y mujeres como: normales o deficientes, y aporta resultados cualitativos visuales en cuestión de minutos. Sin embargo, como requiere personal capacitado y equipos como: lámpara de luz ultravioleta de onda larga, baño de agua o bloque de calor, cámara

oscura, reactivos y controles, no es adecuada para realizar en campo (17). Otra importante desventaja de las pruebas cualitativas, es que estas proporcionan un umbral discriminatorio de la actividad enzimática en porcentajes entre el 30-40% de la actividad normal de G6PD, sin embargo, la sensibilidad de la prueba varía según la actividad enzimática, es decir, la prueba puede identificar con precisión un hombre hemocigótico para el gen con una actividad <30 % como: deficiente, mientras que una mujer heterocigótica con actividad enzimática de 50%, podría clasificarla como normal, lo que podría causar un evento pro hemolítico con la administración de cualquier 8-aminoquinolina.

Métodos cuantitativos como los espectrofotométricos, son considerados los métodos de referencia para la detección de dG6PD (26). Estos miden indirectamente la formación de NADPH, como resultado de la actividad enzimática de la G6PD. Estas pruebas normalizan los resultados de la actividad de la enzima, con la concentración de la hemoglobina en los glóbulos rojos analizados. Como desventajas de estos métodos se puede mencionar que requieren de una temperatura controlada, equipos especializados, personal altamente calificado y controles de calidad que le den validez a los resultados. Con estas pruebas se obtiene un valor puntual de la actividad de la enzima, el cual puede interpretarse en un intervalo como normal, intermedio o deficiente (26,27).

Recientemente se han desarrollado ensayos colorimétricos-enzimáticos destinados a la medición semicuantitativa de la actividad de G6PD, como es el caso de la prueba STANDARD™ G6PD (SDBiosensor, Republic of Korea), que pueden o no, normalizar el resultado de la actividad de la enzima, de acuerdo a la concentración total de hemoglobina en sangre total capilar (pinchazo en el dedo) o sangre entera venosa anticoagulada. Estos métodos analizan la muestra, mediante la iluminación de la muestra con luz led, determinando la concentración media de luz, que se refleja en el área de aplicación de la muestra. Son métodos que pueden ser realizados en campo y son de baja complejidad. Estas pruebas pueden detectar pacientes con actividad intermedia de G6PD por entre 30 y 70%, umbral requerido para identificar a las mujeres heterocigotas (27).

La STANDARD™ G6PD es una prueba de aplicación en campo, que frente a otras pruebas ofrece la posibilidad de conocer el grado de deficiencia de esta enzima a partir de una determinación semicuantitativa de la actividad enzimática, empleando una muestra venosa o capilar (28). Frente a la prueba de oro (la espectrofotometría), esta prueba tiene un buen desempeño, con valores de sensibilidad y especificidad de 100% (92.3–100.0) y 97% (95.2–98.2) respectivamente cuando se usa muestra capilar (28).

### Implementación de la prueba STANDARD™ G6PD en el contexto del tratamiento para malaria vivax

Si bien la prueba STANDARD™ G6PD tiene un buen desempeño, aún no ha sido implementada globalmente en el proceso de atención de pacientes con malaria por *P. vivax* que recibirán medicamentos que pueden causar hemólisis, como la primaquina o la tafenoquina. La ciencia de la implementación define cuatro grandes fases para la implementación de una intervención basada en evidencia: exploración, preparación, implementación y sostenimiento de la intervención (29,30), en este caso la prueba STANDARD™ G6PD es considerada un elemento importante del nuevo esquema de tratamiento para malaria por *P. vivax* (intervención basada en evidencia).

Cada una de las fases de implementación, requiere de la evaluación de desenlaces de implementación (31) y de la evaluación de barreras y facilitadores que determinan la presentación de estos desenlaces; tales como características de la intervención, el entorno externo, el entorno interno, las características de los individuos y el proceso de implementación (32). Para el caso de una intervención basada en evidencia que se encuentre en etapa de exploración, se recomienda evaluar la factibilidad, aceptabilidad e idoneidad para la futura adopción de la intervención; en fase de preparación la adopción y el costo, en fase de implementación la fidelidad y penetración; y en la fase de sostenimiento la sostenibilidad (31,33).

Otro asunto importante en el contexto de la implementación de una intervención o programa, es la estrategia de entrega a los potenciales implementadores y a los usuarios finales de la misma, la identificación de los determinantes contextuales (barreras y facilitadores) permiten el diseño de estrategias pertinentes (34). En el contexto de la implementación de la prueba STANDARD™ G6PD como parte de un programa para el manejo de la malaria por *P. vivax*, el programa de formación en el uso de la prueba para los gestores comunitarios y trabajadores de la salud, es un asunto crítico para garantizar la aceptabilidad y uso correcto de la prueba (35).

El consorcio PAVE tiene el objetivo de aumentar el acceso a la cura radical para malaria por *P. vivax*, a través de esfuerzos coordinados con los gobiernos de países endémicos para esta enfermedad. PAVE tiene el propósito de expandir el acceso a antimaláricos de cura radical nuevos y ya existentes y a pruebas diagnósticas relacionadas, en países endémicos para *P. vivax*, como Colombia. PAVE espera, así, acelerar la introducción y ampliación del acceso a tratamientos bien tolerados para la cura radical de malaria por *P. vivax*, esto es, medicamentos para las formas sanguíneas (como la cloroquina) y hepáticas, como la tafenoquina (TQ), así como pruebas diagnósticas de malaria y de G6PD, como la prueba rápida STANDARD™ G6PD(36).

Para la prueba STANDARD™ G6PD, se están llevado a cabo estudios de factibilidad, aceptabilidad y costo en países como Brasil, Etiopia, India, Afganistán, Indonesia, Vietnam, Tailandia, Myanmar, Lao y Bangladesh (35,37–43). Para el caso de Latinoamérica, Brasil, acaba de terminar un estudio que evaluó la adherencia al nuevo flujograma de diagnóstico y tratamiento con prueba de G6PD y tafenoquina en dos municipios, y en Perú un estudio similar inició en agosto de 2023.

## REFERENCIAS

1. Price RN, Commons RJ, Battle KE, Thriemer K, Mendis K. Plasmodium vivax in the Era of the Shrinking *P. falciparum* Map. Trends Parasitol. 2020 Jun 1;36(6):560–70.
2. World\_Malaria\_Report\_2021.
3. Instituto Nacional de salud de Colombia. Boletín epidemiológico semanal [Internet]. [cited 2023 May 30]. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022\\_Bolet%C3%ADn\\_epidemiologico\\_semana\\_52.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_52.pdf)

4. Chu CS, White NJ. The prevention and treatment of Plasmodium vivax malaria. PLoS Med [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jul 13];18(4):e1003561. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003561>
5. White NJ. Anti-malarial drug effects on parasite dynamics in vivax malaria. Malar J [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 13];20(1):1–12. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-021-03700-7>
6. Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, Abreha T, Adam I, Anstey NM, et al. The efficacy of dihydroartemisininpiperazine and artemether-lumefantrine with and without primaquine on Plasmodium vivax recurrence: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Med. 2019;16(10).
7. Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, Humphreys GS, Abreha T, Alemu SG, et al. The effect of chloroquine dose and primaquine on Plasmodium vivax recurrence: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jul 13];18(9):1025–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033231/>
8. Baird JK, Battle KE, Howes RE. Primaquine ineligibility in anti-relapse therapy of Plasmodium vivax malaria: the problem of G6PD deficiency and cytochrome P-450 2D6 polymorphisms. Malar J [Internet]. 2018 Jan 22 [cited 2022 Jul 13];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357870/>
9. Brito-Sousa JD, Santos TC, Avalos S, Fontecha G, Melo GC, Val F, et al. Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study From the Brazilian Amazon. Clin Infect Dis [Internet]. 2019 Sep 27 [cited 2022 Jul 18];69(8):1440–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753364/>
10. Commons RJ, Simpson JA, Watson J, White NJ, Price RN. Estimating the Proportion of Plasmodium vivax Recurrences Caused by Relapse: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jul 13];103(3):1094–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524950/>
11. Milligan R, Daher A, Graves PM. Primaquine at alternative dosing schedules for preventing relapse in people with plasmodium vivax malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019 Jul 5;2019(7).
12. Milligan R, Daher A, Villanueva G, Bergman H, Graves PM. Primaquine alternative dosing schedules for preventing malaria relapse in people with Plasmodium vivax. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Aug 20;2020(8).
13. Poespoprodjo JR, Burdam FH, Candrawati F, Ley B, Meagher N, Kenangalem E, et al. Supervised versus unsupervised primaquine radical cure for the treatment of falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: a cluster-randomised, controlled, open-label superiority

- trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Jul 13];22(3):367–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34710363/>
14. 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 . *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 17;380(3):215–28.
  15. Markus MB. Safety and Efficacy of Tafenoquine for Plasmodium vivax Malaria Prophylaxis and Radical Cure: Overview and Perspectives. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 13];17:989–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34526770>
  16. White NJ, Watson JA, Baird JK. Methaemoglobinaemia and the radical curative efficacy of 8-aminoquinoline antimalarials. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Jul 13];88(6):2657–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34997616/>
  17. Health Organization W. Testing for G6PD deficiency for safe use of primaquine in radical cure of P. vivax and P. ovale malaria Global Malaria Programme.
  18. Yilma D, Groves ES, Brito-Sousa JD, Monteiro WM, Chu C, Thriemer K, et al. Severe Hemolysis during Primaquine Radical Cure of Plasmodium vivax Malaria: Two Systematic Reviews and Individual Patient Data Descriptive Analyses. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2023 Oct 4 [cited 2023 Nov 20];109(4):761–9. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/109/4/article-p761.xml>
  19. Rajasekhar M, Simpson JA, Ley B, Edler P, Chu CS, Abreha T, et al. Primaquine dose and the risk of haemolysis in patients with uncomplicated Plasmodium vivax malaria: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 20];0(0). Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309923004310/fulltext>
  20. WHO. Guidelines for the Treatment of Malaria. Third Edition - World Health Organization - Google Libros [Internet]. [cited 2021 Jan 27]. Available from: <https://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=IVo0DgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=guidelines+treatment+of+malaria&ots=9Uj88kLafQ&sig=dHH3qU8yCz1CHETKKXD9UE7mUoQ#v=onepage&q=guidelines+treatment+of+malaria&f=false>
  21. Pfeiffer DA, Satyagraha AW, Sadhewa A, Alam MS, Bancone G, Boum Y, et al. Genetic Variants of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and Their Associated Enzyme Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Nov 20];11(9):1045. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/11/9/1045/htm>
  22. Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, Baird JK, Hay SI. G6PD Deficiency: Global Distribution, Genetic Variants and Primaquine Therapy. *Adv Parasitol*. 2013 Jan 1;81:133–201.
  23. Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. G6PD Deficiency Prevalence and Estimates of Affected Populations in Malaria Endemic Countries: A

- Geostatistical Model-Based Map. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Jul 27];9(11):e1001339. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001339>
24. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. [cited 2022 Jul 27]; Available from: [www.elsevierhealth.com/journals/blre](http://www.elsevierhealth.com/journals/blre)
  25. Domingo GJ, Advani N, Satyagraha AW, Sibley CH, Rowley E, Kalnoky M, et al. Addressing the gender-knowledge gap in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: challenges and opportunities. *Int Health* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 30];11:7–14. Available from: <https://academic.oup.com/inthealth/article/11/1/7/5090118>
  26. Ley B, Bancone G, Von Seidlein L, Thriemer K, Richards JS, Domingo GJ, et al. Methods for the field evaluation of quantitative G6PD diagnostics: A review. *Malar J* [Internet]. 2017 Sep 11 [cited 2022 Jul 27];16(1):1–9. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-017-2017-3>
  27. Alam MS, Kibria MG, Jahan N, Thriemer K, Hossain MS, Douglas NM, et al. Field evaluation of quantitative point of care diagnostics to measure glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *PLoS One* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Jul 27];13(11):e0206331. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206331>
  28. Pal S, Bansil P, Bancone G, Hrutkay S, Kahn M, Gornsawun G, et al. Evaluation of a Novel Quantitative Test for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: Bringing Quantitative Testing for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Closer to the Patient. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 18];100(1):213–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350771/>
  29. Aarons GA, Hurlburt M, Horwitz SMC. Advancing a conceptual model of evidence-based practice implementation in public service sectors. *Adm Policy Ment Health* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Jul 18];38(1):4–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21197565/>
  30. Moullin JC, Dickson KS, Stadnick NA, Rabin B, Aarons GA. Systematic review of the Exploration, Preparation, Implementation, Sustainment (EPIS) framework. *Implement Sci* [Internet]. 2019 Jan 5 [cited 2022 Jul 18];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611302/>
  31. Proctor E, Silmere H, Raghavan R, Hovmand P, Aarons G, Bunker A, et al. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges, and research agenda. *Adm Policy Ment Health* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Jul 18];38(2):65–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20957426/>
  32. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 18];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19664226/>



33. Lewis C, Mettert K, Dorsey C, Weiner B. Chapter 4 Measures and Outcomes in implementation science. In: An introduction to implementation science. p. 57–77.
34. Waltz TJ, Powell BJ, Fernández ME, Abadie B, Damschroder LJ. Choosing implementation strategies to address contextual barriers: diversity in recommendations and future directions. *Implement Sci* [Internet]. 2019 Apr 29 [cited 2022 Jul 18];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036028/>
35. Engel N, Ghergu C, Matin MA, Kibria MG, Thriemer K, Price RN, et al. Implementing radical cure diagnostics for malaria: user perspectives on G6PD testing in Bangladesh. *Malar J* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 18];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980257/>
36. PVIVAX | Knowledge sharing for relapsing malaria [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.vivaxmalaria.org/>
37. Aung YN, Tun STT, Vanisaveth V, Chindavongsa K, Kanya L. Cost-effectiveness analysis of G6PD diagnostic test for Plasmodium vivax radical cure in Lao PDR: An economic modelling study. *PLoS One*. 2022 Apr 1;17(4 April).
38. Devine A, Howes RE, Price DJ, Moore KA, Ley B, Simpson JA, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Sex-Stratified Plasmodium vivax Treatment Strategies Using Available G6PD Diagnostics to Accelerate Access to Radical Cure. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 18];103(1):394–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372747/>
39. Devine A, Parmiter M, Chu CS, Bancone G, Nosten F, Price RN, et al. Using G6PD tests to enable the safe treatment of Plasmodium vivax infections with primaquine on the Thailand-Myanmar border: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 May 24;11(5).
40. Gerth-Guyette E, Adissu W, Brito M, Garbin E, Macedo M, Sharma A, et al. Usability of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a multi-country assessment of test label comprehension and results interpretation. *Malar J*. 2021 Dec 1;20(1).
41. Brito-Sousa JD, Murta F, Vitor-Silva S, Sampaio VS, Mendes MO, Brito MAM, et al. Real-life implementation of a G6PD deficiency screening qualitative test into routine vivax malaria diagnostic units in the Brazilian Amazon (SAFEPRIM study). *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jul 13];15(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003840/>
42. Gerth-Guyette E, Nguyen HT, Nowak S, Hoang NT, Th Đ, Mai T, et al. Assessing the Operational Feasibility of Integrating Point-of-Care G6PD Testing into Plasmodium vivax Malaria Management in Vietnam. *Pathogens* 2023, Vol 12, Page 689 [Internet]. 2023 May 8 [cited 2023 May 30];12(5):689. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/12/5/689/htm>
43. Kheang ST, Ridley R, Ngeth E, Ir P, Ngor P, Sovannaroeth S, et al. G6PD testing and radical cure for Plasmodium vivax in Cambodia: A mixed methods implementation study. *PLoS One*



[Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Mar 29];17(10):e0275822. Available from:  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0275822>

