

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



TÍTULO:

“Análisis del manejo de la malaria a partir de la comparación de los perfiles epidemiológicos para la propuesta de recomendaciones acerca de la prevención de esta enfermedad en el contexto costarricense”

Nombre de las estudiantes:

Mariana Aiza Castillo

Polet Verónica Vega Redondo

Tutor profesional

Dra. Tatiana Quesada González

Año 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen:

Introducción: En esta investigación se analiza las características generales de la malaria, así como su tratamiento. Además, las múltiples intervenciones que se realizan para prevenir la misma. Asimismo, su perfil epidemiológico, todo esto con el fin de generar recomendaciones acerca de su prevención.

Objetivo general: Analizar el manejo de la malaria a partir de la comparación de los perfiles epidemiológicos para la propuesta de recomendaciones acerca de la prevención de esta enfermedad en el contexto costarricense.

Metodología: En este trabajo de investigación, se recolectaron datos obtenidos de: Google académico, Ministerio de Salud, Science, Nature, Cell, Scielo, PubMed, Elsevier, Global Burden Disease (GBD). Además, se utilizaron operadores booleanos AND, NOT y OR para ampliar y reducir los registros de búsqueda.

Resultados: El medio ambiente es un entorno que favorece al crecimiento larvario, tomando en cuenta que la época lluviosa es la más favorable para el desarrollo de vectores anofelinos, esto conlleva a un aumento en el desarrollo de la especie Plasmodium, el cual es el protozooario que genera la malaria. Para ello, existen diferentes intervenciones que se pueden llevar a cabo para prevenir la enfermedad, ya sea por medio de control vectores, quimio prevención, quimioprofilaxis o vacunas.

Por otra parte, se comenta sobre el perfil epidemiológico de esta enfermedad, valorando su incidencia, prevalencia y mortalidad.

Conclusión: Actualmente, existe evidencia de casos de malaria en Costa Rica, la cual se presenta en la región Huetar Caribe, siendo los adultos jóvenes la población afectada recientemente. Para el control de esta enfermedad, se cuenta con intervenciones que previene el curso de esta la misma, teniendo mayor participación los mosquiteros tratados con insecticidas.

IV. Tabla de contenidos

I. RESUMEN:	2
II. AGRADECIMIENTOS	3
III. DEDICATORIA	4
VI. LISTA DE FIGURAS	8
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.3 OBJETIVOS	3
1.3.1 Objetivo General	3
1.3.2 Objetivos Específicos.....	3
1.4 JUSTIFICACIÓN	4
1.5 ANTECEDENTES	8
1.5.1 Antecedentes Históricos.....	8
1.5.2 Antecedentes Internacionales.....	8
1.5.3 Antecedentes Nacionales	13
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	18
2.1 CONCEPTOS GENERALES	19
2.1.1 Salud.....	19
2.1.2 Promoción de la salud	19
2.1.3 Enfermedad	20
2.1.4 Perfil epidemiológico	20
2.1.5 Epidemiología	20
2.1.6 Brote.....	21
2.1.7 Epidemia	21
2.1.8 Pandemia.....	21
2.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE MALARIA	21
2.2.1 Definición.....	21
2.2.2 Biología	21
2.2.3 Mecanismo fisiopatológico	34
2.2.4 Presentación clínica.....	39
2.2.5 Diagnóstico	45
2.2.6 Diagnóstico Diferencial	47
2.2.7 Manejo	48
2.2.8 Respuesta al tratamiento	56
2.2.9 Factores predisponentes y factores protectores.....	57
2.3 PRÁCTICAS DE PREVENCIÓN	57
2.3.1 Control del vector.....	58
2.3.2 Quimioprotección y quimioprevención	67
2.3.3 Vacunas	70

2.4 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO.....	71
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO.....	74
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN.....	75
3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	76
3.3 CRITERIOS DE BÚSQUEDA.....	76
3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN E INCLUSIÓN.....	77
3.5 ANÁLISIS DE INFORMACIÓN.....	78
3.6 CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN SEGÚN NIVELES DE EVIDENCIA.....	78
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	80
DESCRIBIR PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA MALARIA Y SU MANEJO EN EL CONTEXTO INTERNACIONAL.....	81
IDENTIFICAR MEJORES PRÁCTICAS EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN EL CONTEXTO INTERNACIONAL.....	97
GENERAR RECOMENDACIONES A PARTIR DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES EPIDEMIOLÓGICOS EN TORNO A LA PREVENCIÓN DE LA MALARIA EN EL CONTEXTO COSTARRICENSE.....	116
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	122
5.1 CONCLUSIONES.....	123
5.2 RECOMENDACIONES.....	125
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127
CAPÍTULO VII- ANEXOS.....	143

V. Lista de tablas

Tabla 1. Comparación de las características de las infecciones producidas por las especies de Plasmodium.

Tabla 2. Criterio diagnóstico para malaria severa.

Tabla 3. Dosis de tratamiento de cloroquina y primaquina para malaria para niños y adultos.

Tabla 4. Tratamiento detallado para niños y adultos para infecciones no complicadas Plasmodium falciparum resistente a la cloroquina. Vía oral.

Tabla 5. Insecticidas recomendados por la OMS para el RRI contra los vectores del paludismo.

Tabla 6. Agente antimalárico utilizable como profilaxis.

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 8. Clasificación de la información según niveles de evidencia.

Tabla 9. Incidencia por malaria, en ambos sexos, según grupo etario en Costa Rica 1990-2019.

Tabla 10. Prevalencia por malaria, en ambos sexos, según grupo etario en Costa Rica 1990-2019.

Tabla 11. Muertes por malaria, en ambos sexos, según grupo etario en Costa Rica 1990-2019.

Tabla 12. Incidencia por malaria, del año 2015 al 2023.

VI. Lista de figuras

Figura 1. Etapas de la vida de la especie Anopheles

Figura 2. Migración e invasión del Plasmodium en el mosquito vector.

Figura 3. Frotis de sangre que muestran el aspecto microscópico de las malarías humanas.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Con la presente revisión bibliográfica, se pretende realizar un análisis sobre el manejo que se le da a la malaria, a partir de la comparación de los perfiles epidemiológicos para generar propuestas de recomendaciones acerca de la prevención de esta enfermedad, en el contexto costarricense.

Además, se hará una descripción de características general de la malaria y su manejo actual. También, se identificarán mejores prácticas en la prevención de la enfermedad, utilizadas a nivel internacional. Por último, se generarán recomendaciones a partir de la comparativa de los perfiles epidemiológicos siempre en torno a la prevención de la malaria en el territorio costarricense.

La presente investigación busca aportar al conocimiento de la medicina en Costa Rica, la generación de evidencia actualizada en relación con el tema de la malaria basado en las recomendaciones que se brindarán sobre la prevención de la misma, para que futuros proyectos investigativos puedan abordar otros ejes temáticos que permitan una base teórica para estudios siguientes con respecto a la enfermedad, buscando una posible erradicación de la misma.

En Costa Rica, se puede encontrar información con respecto a la malaria, así como datos epidemiológicos, además, existe una norma específica para la malaria la cual se realizó desde el año 2016 y desde entonces no se han hecho actualizaciones ni ajustes a la misma, lo que puede ser considerado una deficiencia en el campo médico en cuanto al manejo y abordaje de dicha enfermedad. Por eso, se busca generar información actualizada y recomendaciones dirigidas en la prevención correcta y oportuna de la malaria en la región costarricense.

1.2 Planteamiento del problema

La enfermedad malaria tiene una amplia aparición en distintas regiones a nivel mundial, en su mayoría se encuentran en lugares donde existe bajo nivel socioeconómico ya que existe poco acceso a centros de salud, además, la deficiente calidad de recursos contra la enfermedad de los servicios de estos centros de salud, del mismo modo otros aspectos importantes, como lo son: factores ambientales, cambio climático, deforestaciones, migración de personas, grupos ocupacionales pueden contribuir con la transmisión de la enfermedad.

Actualmente, continúan aumentando los casos de mortalidad en el mundo debido a los brotes de dicha enfermedad. A pesar de los múltiples avances científicos, (medicamentos, vacunas), aun así, existe poca disponibilidad de acceso a los centros de salud, lo cual favorece la progresión de la enfermedad.

Con base en lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: Para recomendaciones de prevención sobre malaria: ¿Cuál es el perfil epidemiológico, su incidencia, prevalencia y mortalidad?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

- A. Analizar el manejo de la malaria a partir de la comparación de los perfiles epidemiológicos para la propuesta de recomendaciones acerca de la prevención de esta enfermedad en el contexto costarricense.

1.3.2 Objetivos Específicos

- A. Describir perfil epidemiológico de la malaria y su manejo en el contexto internacional.
- B. Identificar mejores prácticas en la prevención de la enfermedad en el contexto internacional.
- C. Generar recomendaciones a partir de la comparación de los perfiles epidemiológicos en torno a la prevención de la malaria en el contexto costarricense.

1.4 Justificación

La malaria sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial, sobre todo en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud realiza una Estrategia Técnica Mundial contra la malaria 2016-2030 (ETM 2016-2030)¹ donde se propone objetivos con sus metas mundiales para el 2030, junto con hitos para medir los adelantos logrados en 2020 y en 2025. Primer objetivo, reducir las tasas de mortalidad por malaria en todo el mundo en comparación con las de 2015, hitos: 2020 al menos un 40% y 2025 al menos un 75%, metas: 2030 al menos un 90%. Segundo: reducir la incidencia de los casos de malaria en todo el mundo en comparación con la de 2015: hitos: 2020 al menos un 40% y 2025 al menos un 75%, metas: 2030 al menos un 90%.

Siguiendo con lo anterior, en tercer objetivo: eliminar la malaria en los países en los que seguía habiendo transmisión de la enfermedad en 2015, hitos: 2020 por lo menos 10 países y 2025 por lo menos 20 países, metas: 2030 por lo menos 35 países. Cuarto objetivo: prevenir el restablecimiento de la enfermedad en todos los países sin malaria, hitos: 2020 y 2025 restablecimiento evitado, metas: 2030 restablecimiento evitado.

La ETM 2016-2030 mantiene un combate hasta la actualidad antimalárica que se ha extendido y en algunos casos detenido. En primer lugar, la falta de financiamiento internacional y nacional sólida, previsible y constante, lo cual se complica por dificultad de mantener compromiso político y colaboración regional a los niveles más altos. La falta de recursos en todo el sector de la salud ha puesto en peligro la prestación de servicios de buena calidad.

En segundo lugar, problemas en el ámbito biológico avances logrados en la lucha contra la malaria podrían verse erosionados por la aparición o expansión de parásitos resistentes a medicamentos antipalúdicos y mosquitos resistentes a insecticidas. En algunas partes del mundo las intervenciones de control vectorial existentes no pueden proporcionar una protección eficaz contra la enfermedad, dada la diversidad de los vectores de la malaria y sus diferencias de comportamiento.

Por otra parte, con el fin de mejorar la eficacia y prevenir mortalidad la presente Estrategia consta de un marco estratégico que menciona pilares fundamentales y elementos para así avanzar con la eliminación de la malaria. Para empezar, se comenta los programas nacionales contra el paludismo en zonas afectadas donde se pueda lograr intervenciones adecuadas para prevenir, diagnosticar y tratar el paludismo. Segundo, los países tienen que intensificar los esfuerzos para interrumpir las infecciones nuevas en zonas geográficas, para lograr esto se deberá tomar en cuenta tanto los parásitos como los vectores en focos de transmisión. Por último, el fortalecimiento de la vigilancia de la enfermedad para la planificación y ejecución de programas y así acelerar el progreso.

Además, existen elementos de apoyo donde el primero consta de ampliar su implicación en las investigaciones básicas, clínicas y de ejecución. La investigación básica resulta esencial para conocer mejor los parásitos y los vectores, y para desarrollar medios de diagnóstico y medicamentos más eficaces, métodos de control de vectores mejorados e innovadores y otras intervenciones, como las vacunas. La investigación acerca de la ejecución y de la vulnerabilidad contextual de la población será fundamental para optimizar los efectos y el costo eficacia, y para facilitar la implantación rápida y una alta cobertura en las poblaciones en peligro.

El segundo elemento de apoyo trata del fortalecimiento del entorno, donde hace mención a los servicios, tanto públicos como privados, y los productos médicos tienen que ser seguros y eficaces y entregarse de manera oportuna, equitativa, eficiente y coordinada. La asistencia coordinada y de alta calidad es importante para reducir tanto la carga de la malaria como la posibilidad de que la transmisión de los parásitos continúe. El sector de la salud por sí solo no puede ofrecer una solución duradera. Lograr verdaderos avances en la lucha contra la malaria y prevenir su restablecimiento requerirá contribuciones procedentes de otros sectores equipados para hacer frente a los determinantes más amplios de esta enfermedad¹.

Cabe destacar que Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Informe mundial de Malaria 2021² menciona diferentes regiones del mundo, entre ellas África, Asia Sudoriental, América, Europa, siendo África la mayor carga de malaria en el 2020 en un 95%, con una mortalidad del 96%. Asimismo, en Asia Sudoriental tuvo 9 países que

contribuyó al 2% de la carga de malaria a nivel mundial. Asia Sudoriental entre el 2000-2020 el total de casos de malaria disminuyó en un 78% y el total de muertes por la enfermedad se redujo en un 75%.

De igual importancia en región de las Américas en el 2020, 18 países endémicos representaron aproximadamente 0.3% de los casos de malaria en el mundo, entre el 2000-2020 en esta región los casos totales de malaria redujeron en un 58%, con una totalidad de muertes que disminuyeron en 56%. Por otra parte, la región de Europa desde el 2015 ha estado libre de malaria, durante el período 2000-2020, no se notificaron casos de muerte por malaria².

Continuando con la Región de América, tres países de la región Brasil, Colombia y la República Bolivariana de Venezuela representan aproximadamente el 77% de todos los casos en toda la región. Se ha visto fuertemente afectada la epidemia de la malaria en Venezuela donde los casos aumentaron de 35 500 en 2000 a más de 467 000 en 2019. Ya para el 2020 en Venezuela se redujeron los casos a más de la mitad. También, otros países vieron aumentos sustanciales de casos en 2020 en comparación con 2019, en particular el Estado Plurinacional de Bolivia (3852), Haití (20 375), Honduras (654), Nicaragua (16 527) y Panamá (643). Por esta razón, la Región de las Américas no logró los hitos de la ETM 2020 para la reducción de la incidencia de casos y la mortalidad por malaria; el progreso hacia estos objetivos se retrasó en un 42% y 50% respectivamente (en comparación con la línea de base de 2015).

Asimismo, se menciona el progreso de varios países en la región de América: El Salvador fue certificado como libre de malaria en 2021 y Belice notificó cero casos de malaria por segundo año consecutivo en 2020. La Guayana Francesa, Guatemala, Honduras y Perú alcanzaron el hito de morbilidad por malaria de la ETM 2020 de lograr una reducción de al menos un 40% en la incidencia de casos. México redujo su incidencia de casos de malaria entre 2015 y 2020, pero en menos del 40%².

Relacionado a Costa Rica se puede señalar que no se registró ningún caso autóctono de malaria en el 2015, también se notificó 4 casos confirmados en el 2016, mientras que en el 2017 se notificaron 12 casos. Costa Rica fue uno de los 3 países de la Región de las

Américas que ganaron en el 2016 el premio “Campeones contra el Paludismo” otorgado por Organización Panamericana de la Salud³.

La evolución de la malaria en Costa Rica se ha caracterizado en distribución de tiempo en: primer periodo: se ubica entre 1957 y 1969, con un promedio anual de casos de 1904, segundo periodo: promedio anual de casos fue de 449, tercer periodo: del año 1991 al año 2008, el promedio anual del número de casos fue de 2.559, cuarto periodo: del año 2009 a la fecha, donde todo el país pasa a ser de bajo riesgo de transmisión, caracterizado por transmisión importada y presencia de casos residuales. En el año 2013 se presentó la menor incidencia de la historia, donde se registraron únicamente seis (6) casos. Esta situación se mantuvo durante el año 2014 registrándose (n=6) casos⁴.

Según datos del Ministerio de Salud⁵ actualmente en Costa Rica se reportaron 95 casos autóctonos de malaria en el 2019, mientras que en el 2020 se reportaron 10 casos de malaria.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

Castro et al.,⁶ en su revisión bibliográfica, que en su momento fue una actualización del tema de la malaria, la describían como una enfermedad infecciosa producida por un protozooario del género *Plasmodium* y sus cuatro especies resultan infectantes para el ser humano, además, mencionan su clasificación clínica en aguda, crónica y grave o también llamada complicada, de acuerdo con el estadio en que se encuentre la persona manifestará diferentes signos y síntomas. La prueba diagnóstica más directa es el frotis teñido con Giemsa, es un colorante que se compone de eosina y azul de metileno (azur) y se utiliza para teñir correctamente las extensiones de sangre gruesas y finas destinadas al diagnóstico microscópico de la malaria⁷. Además, en su artículo se puede leer sobre criterios de hospitalización, tratamiento y algunas menciones respecto a la prevención de la enfermedad.

Cabe destacar, que en el año 2002; la malaria era un problema de importancia a nivel mundial, cada año se afectaban de 300 a 500 millones de personas distribuidos en 100 países de bajas condiciones sanitarias. De los 30 millones de turistas que visitan cada año los países endémicos, entre 10,000 y 30,000 contrajeron la malaria, dando como resultado el fallecimiento de 1,1 a 2,7 millones de personas, especialmente niños y embarazadas. En aquel momento, el control y la erradicación en los países endémicos era difícil por diversos factores como las guerras civiles, los cambios meteorológicos y ecológicos, la economía de las naciones pobres, la ausencia de apoyo externo, un consejo técnico inadecuado y la insuficiente experiencia en el control de áreas altamente endémicas.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

De acuerdo con World malaria report 2008, la carga estimada de malaria en el 2006 señala que:

Las mayores poblaciones con riesgo de paludismo se encuentran en las regiones de Asia Sudoriental y Pacífico Occidental de la OMS. África tiene el mayor número de personas que viven en zonas con alto riesgo de paludismo, seguida de la Región de Asia Sudoriental⁸.

En relación con los casos de malaria World malaria report 2008 establece:

Se calcula que en 2006 se produjeron 247 millones de casos de paludismo en todo el mundo, de los cuales el 91% se debieron a *P. falciparum*. La gran mayoría de los casos (86%) se produjeron en la región africana, seguida del Sureste Asia (9%) y el Mediterráneo oriental (3%)⁸.

Siguiendo con lo anterior, “en África, 19 de los países más poblados concentraron el 90% de los casos estimados en 2006. [...] Las estimaciones inferiores y superiores para Nigeria 35-80 millones de casos. [...] Kenia, [...] oscilaban entre 5 y 19 millones de casos en 2006”.

Ahora bien, se menciona que “diez países representaron el 90% de los casos que se produjeron fuera de África en 2006 [...]. Aproximadamente el 30% de estos casos, y el 15% de los casos de *P. falciparum*, se produjeron en la India”.

Con respecto a las defunciones debido a malaria “se calcula que en 2006 se produjeron 881.000 muertes en todo el mundo, de las cuales el 90% en la región africana y el 4% en las regiones Sureste de Asia y el Mediterráneo Oriental” considerando a la región de África como mayor predictor de muertes que el resto de regiones.

Cabe destacar que en el 2006 se determina “dieciocho países representaron el 90% de las muertes en la Región de África, y siete países tuvieron el 90% de las muertes fuera de la Región de África, dominados por Sudán e India”⁸.

En efecto, la carga de riesgo de malaria afecta a toda la población del mundo, perteneciendo el Sureste de Asia la mayor población total en riesgo, seguido del Pacífico Occidental. África por su parte, se considera la región donde habitan personas con alto riesgo para padecer la enfermedad. Además, se aprecia que la región de África presenta el mayor porcentaje de casos, mientras que el Mediterráneo oriental el porcentaje más bajo. Asimismo, África cuenta con la mayor mortalidad respecto a las otras regiones, sin embargo, fuera de la región africana, India y Sudán representan los lugares con mayor mortalidad de malaria.

De acuerdo con European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)⁹ en su reporte epidemiológico anual sobre malaria en el 2019 “se notificaron 8 641 casos de malaria en la EU/EEA, 8 638 (> 99%) de los cuales fueron confirmados. Francia notificó el mayor número de casos, seguida del Reino Unido y Alemania”.

Además de eso, European Centre for Disease Prevention and Control en el 2019, establece que:

La tasa de notificación total fue de 1,3 casos por cada 100 000 habitantes, similar a la del periodo 2015-2017, mientras que en 2018 fue de 1,2. La tasa de notificación más alta se registró en Malta (4,1 por 100 000 habitantes), seguida de Bélgica (3,7 por 100 000 habitantes) y el Reino Unido (2,6 por 100 000 habitantes)⁹.

Así mismo,

De los 4 911 casos confirmados en los que se notificó la especie de Plasmodium, 4 331 (88,2%) tenían *P. falciparum*, 210 (4,3%) tenían *P. vivax*, 241 (4,9%) tenían *P. ovale*, 126 (2,6%) tenían *P. malariae*, uno tenía *P. knowlesi* y dos casos eran infecciones mixtas con varias especies de Plasmodium. Entre los 3.249 casos de paludismo con desenlace conocido, la letalidad fue del 1,2%.

Se observó una marcada tendencia estacional en los 25 países que notificaron sistemáticamente casos de malaria de 2015 a 2019, con un aumento de los casos durante e inmediatamente después de los meses de vacaciones de verano (julio-septiembre). En comparación con las tendencias estacionales durante el periodo 2015-2018, el pico fue mayor en 2019.

Casi todos los casos de malaria notificados por los países de la EU y el EEA en 2019 fueron importados. Los países que notifican el mayor número de casos tienen vínculos históricos, económicos, lingüísticos y culturales con zonas endémicas, especialmente en África y América. La mayoría de los casos de malaria importados en Francia y el Reino Unido están relacionados con rutas de viaje desde África Occidental⁹.

European Centre for Disease Prevention and Control para el 2020¹⁰ “notificó 2 377 casos de malaria en la EU/EEA, de los cuales 2 369 (> 99%) fueron confirmados. Francia notificó el mayor número de casos, seguida de Alemania y Bélgica”.

Por su parte, el reporte epidemiológico anual de ECDC para el 2020 estima que:

La tasa de notificación total fue de 0,3 casos por cada 100 000 habitantes, significativamente inferior a la del periodo 2016-2019, [...]. La tasa de notificación más alta se registró en Suecia (1,3 por 100 000 habitantes), seguida de Finlandia y Noruega (0,9 por 100 000 habitantes)¹⁰.

Ahora bien,

De los 1 988 casos confirmados en los que se notificó la especie de Plasmodium, 1 644 (82,7%) tenían *P. falciparum*, 168 (8,5%) tenían *P. ovale*, 93 (4,7%) tenían *P. vivax*, 81 (4,1%) tenían *P. malariae* y dos (0,1%) tenían *P. knowlesi*. La letalidad fue del 1,1% entre los 1.038 casos de paludismo con resultado conocido.

Aunque siguió existiendo una tendencia estacional en meses julio- septiembre (con un pico en octubre), el nivel y la amplitud de la estacionalidad fueron mucho menores en 2020, y el patrón probablemente estuvo muy influido por las restricciones de viaje debidas a la pandemia de COVID-19. El mayor número de casos se observó a principios de año (enero-marzo), antes de que entraran en vigor muchas de las restricciones de viaje relacionadas con la pandemia COVID-19, cayendo a un mínimo en mayo y aumentando gradualmente hasta el pico en octubre¹⁰.

En otras palabras, si comparamos el informe de vigilancia realizado por la ECDC en el 2019 con respecto al 2020 se denota que la Unión Europea/ Espacio Económico Europeo obtuvo en el 2019 un incremento de casos por paludismo en relación con el 2020, donde Francia fue el país que alcanzó mayor número de casos. Asimismo, la tasa de notificaciones total de casos fue menor en el 2020, donde Suecia fue el país que registró cifras más elevadas. De igual modo, se habla que el *P. falciparum* es la especie que más predominó en los casos que se reportaron.

Cabe destacar que, contagios por malaria en estos países se debe por un lado a los cambios estacionales, donde predomina los meses julio- septiembre, y por otro, a las relaciones que tienen dichos países con zonas endémicas, por ejemplo: África y América. Lo anterior, tuvo un descenso en el año 2020 a causa de las restricciones que se establecieron a raíz de la pandemia por COVID-19.

Rodríguez MH, Betanzos AF, Grupo de Trabajo de Malaria del Sistema Mesoamericano de Salud Pública¹¹, en el 2009 junto con colaboradores definieron un plan de mejoramiento de la malaria hacia su eliminación en Mesoamérica el cual describe “lineamientos para la integración, coordinación y supervisión de las actividades antimaláricas”, esto a raíz de la gran cantidad de población en riesgo por malaria.

Así pues, determina que “Mesoamérica estima 49 480 000 personas, lo que representa 32.45% de la población total en la región. Esta región concentra 4.5% de los casos registrados en América”.

Por otra parte, detalla:

Los casos de malaria reportados entre 1990 y 2008 en el continente americano muestran una clara tendencia hacia la reducción, la cual fue más pronunciada en Mesoamérica que en el resto del continente. Esta sobresaliente reducción ha sido más relevante durante el periodo 2004-2008, con reducciones en Nicaragua (-89%), Panamá (-86%), Guatemala (-75%), El Salvador (-71%), Honduras (-53%), Belice (-49%), México (-42%) y Costa Rica (-25%)¹¹.

Es decir, el plan se diseñó como guía para mejorar el control de la enfermedad y poco a poco su eliminación. Como se observa anteriormente, desde 1990 al 2008 los casos de malaria han ido disminuyendo, con mayor decadencia en el periodo 2004-2008, contando Nicaragua con el mayor porcentaje de casos y Costa Rica con el menor porcentaje de casos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹², en su informe mundial de la malaria que realizó en diciembre del año 2021, destaca individualmente siete mensajes puntuales. Lo primero que indica es, que durante la pandemia por COVID-19 los países con mayores casos de malaria lograron evitar el peor escenario de muertes que proyectaba la

OMS, gracias a la respuesta urgente y enérgica que organizaron. Aun así, hubo un aumento considerable de casos de malaria (14 millones) y muertes (69 000) entre el 2019 y 2020. Lo segundo que resalta, es el nuevo método estadístico que está utilizando la OMS para calcular el número de muertes por malaria entre los niños menores de 5 años, el cual proporciona estimaciones más precisas de la causa de muerte de los niños pequeños para todas las enfermedades, incluida la malaria. El punto tres menciona, antes de la aparición de COVID-19 había un estancamiento en el progreso contra la malaria. Para retomar ese progreso, la OMS y socios hicieron un nuevo enfoque para el control de la enfermedad con orientación a los países con alta carga, que estaba empezando a tomar impulso cuando apareció el COVID-19.

En el cuarto punto indica, que a escala mundial el progreso contra la malaria sigue siendo desigual. El país El Salvador y China, se certificaron como libres de malaria por la OMS en el 2021, mientras otros países sufren lo contrario y pierden terreno. En quinto lugar, se proyecta, que destacan brechas significativas y en crecimiento en cuanto a la cobertura de medidas que la OMS ha dado en recomendación. El sexto aspecto expresa, en el África subsahariana la situación sigue siendo precaria, donde la carga de la malaria sigue siendo extremadamente alta y las amenazas resultan un desafío adicional a los esfuerzos de control de la enfermedad. Finalizando, el séptimo mensaje plantea la necesidad de nuevos enfoques y la intensificación de mayores esfuerzos, con ayuda de nuevas herramientas y mejorando la implementación existente. Además, menciona que sería primordial el aumento de las inversiones.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Vargas M, Organización Panamericana de la Salud (OPS) ¹³ mediante un documento acerca del diagnóstico situacional de la malaria y el uso del DDT en Costa Rica establece que:

La primera encuesta malarial métrica realizada en Costa Rica fue en 1925 por el Dr. M. Taylor de la Fundación Rockefeller. En tal año se estimó en 32.750 los casos de malaria para una población de 520.776 y una tasa de 125 por 1000 habitantes.

En el período 1938-39, también con colaboración de la citada Fundación, las labores de control del paludismo se orientaron fundamentalmente a la construcción de canales de drenaje en la localidad de Liberia, Guanacaste, en donde se colocaron 5.898 secciones de caños y 7.571 espaldones de concreto, distribuidos en 8 canales que cubrieron un poco más de 4 kilómetros.

Por otra parte, en dicho documento se comenta que,

En 1942 las hospitalizaciones atribuidas al paludismo alcanzaron a 3.222 y de las 13.559 defunciones en todo el país, 1.223 se atribuyeron a la malaria. Asimismo, en 1943 las hospitalizaciones por malaria en el Hospital San Juan de Dios alcanzaron a 3.674. También, durante el período 1940 a 1945, la mortalidad por paludismo llegó a representar el 10% de la mortalidad general del país ¹³.

En otras palabras, Costa Rica mantuvo cifras no despreciables de casos por malaria desde el periodo 1925, por lo cual se realizaron acciones para control de la enfermedad, para esto se construyó canales de drenaje en el extremo noreste del país. Además, en 1942 se hospitalizaron 3.222 por paludismo, de los cuales murieron 1.223. Cabe recalcar que durante el periodo 1940-1945 la mortalidad por paludismo alcanzó 10% en el país.

Vargas G ¹⁴ mediante un enfoque geográfico muestra la distribución y evolución de la malaria tomando en cuenta factores ambientales, sociales, económicos y culturales, por eso:

Costa Rica al encontrarse en un área con situación ecológica propicia la transmisión de la enfermedad, por ello la OMS, 1977 (citado en Vargas G, 1994) califica al país en dos categorías: la zona Norte y Caribe como área de transmisión y la zona del Pacífico como un área de riesgos eventuales.

Es por esto, que a partir de 1957 se describen tres periodos, en el primer período (1957-1968) hubo un promedio de 2.091 casos por año, este alto número fue producto del difícil acceso y comunicación con las áreas de transmisión de la malaria en las regiones Norte y Caribe y a la falta de un plan antimalárico por parte del Estado. El segundo periodo comprende de 1969 a 1984 el número de casos se reduce significativamente a 212 casos

promedio anual y llega a un mínimo de 77 casos en 1982. Lo anterior, según Sáenz (citado en Vargas G, 1994) debido a programa trienal antimalárico que se inició en 1967, con el cual se redujo en un 90% los casos de malaria.

Por último, el tercer periodo (1984-1991) se produce un aumento de 5.6 veces, llegando a un promedio anual 1194 casos. Entre las razones de este aumento se encuentran la deforestación, el cambio de uso forestal a agrícola extensivo, el descuido de los gobiernos en los programas de salud y a las migraciones ¹⁴.

Cabe destacar que desde años anteriores Costa Rica presenta picos elevados de casos de malaria, del mismo modo, picos bajos de casos, esto a causa de deforestación lo que provoca erosión superficial, el cual conlleva a suelo arcilloso, causando pequeñas lagunas de aguda que propicia la producción del mosquito, asimismo, desastres naturales (huracanes, tormentas tropicales), también falta de atención en centros de salud y salud preventiva, además, desarrollo de la frontera agrícola.

Vargas M, OPS ¹³ menciona:

Hasta 1992, la Región Huetar Atlántica aportaba el 80.0% de los casos del país, sin embargo, a partir de 1993 la Región Huetar Norte comenzó a compartir este porcentaje y para los últimos años dicha región contribuyó con el 40.0% del total de casos, esto a causa del agresivo desarrollo agroindustrial (caña, cítricos, tubérculos, granos básicos y empacadoras) que se registra en esta Región implica la contratación de mano obra foránea, lo cual contribuyó al incremento de la enfermedad.

Respecto al año 2000, se reportaron 1.879 casos, lo que significó una disminución del 53.0% respecto a los 3.998 reportados en 1999.

La Región Huetar Atlántica reportó 744 casos, lo que representa el 39.6% del total del país. Todos los cantones de la región registraron una disminución de casos en relación con los reportados en 1999.

En la Región Huetar Norte se diagnosticaron 525 casos, lo que representa el 27.9% de la malaria del país, registrando una disminución del 49.7% comparado con los casos reportados en 1999.

El número de casos de malaria en las otras regiones del país es el siguiente: Chorotega 161 (8.6 %), Pacífico Central 245 (13.0%), Central Norte 66 (3.5%), Brunca 39 (2.1%) y fuera de área malárica 99 (5.3%)¹³.

Debe señalarse que a pesar de que la Región Huetar Atlántica es el lugar que presenta la mayoría de los casos por malaria, también la región Huetar Norte mostró cifras significativas de casos por la enfermedad, lo anterior debido al expansivo crecimiento agroindustrial. Para el año 2000, hubo una disminución de casos comparado con el año anterior, siendo Región Huetar Atlántica la cifra más elevada.

Ávila M.L señala que,

La mayoría de los casos se concentran en la Región Huetar Atlántica, específicamente en el cantón de Matina. La incidencia de la malaria empezó a reducirse en el país a partir de 1999, pero en 2005 se observó un repunte que podría ser peligroso si no se controlaba.

En 2007 se reportaron 1223 casos de malaria, lo que significó una disminución de 1680 casos respecto a los 2903 reportados en 2006. La Región Huetar Atlántica, con 1145 casos, representa el 93.6% del total del país; con un decremento de 1662 casos respecto a 2006. En la Región Huetar Norte, solo se diagnosticaron 23 casos, lo que representa el 1.9% de la malaria del país, con una disminución de 19 casos con respecto a los reportados en 2006. El resto de los casos para las otras regiones se desglosa de la siguiente manera: Chorotega 4 (0.3%), Pacífico Central 7 (0.6%), Central Norte 7 (0.6%), Brunca 26 (2.1%) y fuera del área malárica 11 (0.9%). Con respecto al año 2008 comparado con el 2007, se reporta un decremento de casos en el país del 58,3%.¹⁵

Alvarado et al.,¹⁶ y sus colegas médicos, elaboraron para la Caja Costarricense de Seguro Social en el 2020 un protocolo para la atención de la persona con malaria según nivel de atención, el cual describe detalladamente los pasos a seguir en la estrategia que ha establecido la Organización Mundial de la Salud como parte de la visión, el marco estratégico

establece metas mundiales ambiciosas pero factibles para el periodo 2030, pero antes se pretende medir los adelantos logrados en el año 2020 y en el 2025. Cabe mencionar, que los países establecerán sus propias metas nacionales o subnacionales.

El objetivo primordial del protocolo, es ser una herramienta útil para el personal de salud, que está o puede estar en contacto con los casos de malaria, al facilitar la toma de decisiones y el abordaje que se le dará a la enfermedad a través de la estandarización de procedimientos diferenciados por nivel de atención y perfil del personal de salud, logrando así un manejo apropiado de los casos en la Red de Servicios de Salud de la CCSS enfatizado en los componentes de detección, diagnóstico, manejo clínico y tratamiento de la Estrategia DTIR para conducir a mejorar la calidad de vida de las personas y por ende lograr la eliminación de malaria en Costa Rica y prevención del restablecimiento de la transmisión en el país.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Conceptos generales

2.1.1 Salud

Según la Organización Mundial de la Salud.¹⁷, define “la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”. También comenta que el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social. Además, resalta que la salud de todos los pueblos es una condición fundamental para lograrla paz y la seguridad, y depende de la más amplia cooperación de las personas y de los Estados.

2.1.2 Promoción de la salud

Por otra parte, en cuanto a la promoción de la salud se describe que la epidemiología y la promoción de la salud son disciplinas básicas de la Salud Pública. La primera se encarga de reconocer los determinantes de la salud y la segunda a intervenir en las condiciones e instrumentar las acciones necesarias para incidir sobre ellos. La epidemiología, que caracteriza a las poblaciones según las variables tiempo, lugar y persona, identifica los factores que aumentan o reducen las probabilidades de sufrir un daño en la salud. La Promoción de la Salud, parte de esta caracterización y trabaja tomando en cuenta el origen de los determinantes, analizando la forma en que las personas se exponen a los riesgos, poniendo énfasis en averiguar cómo pueden éstas ya sea protegerse o volverse más resilientes, y utilizar los determinantes favorables para impulsar su bienestar¹⁷.

En este sentido, la Promoción de la Salud constituye un proceso político y social global que abarca no solamente las acciones dirigidas directamente a fortalecer las habilidades y capacidades de los individuos, sino también las encaminadas a modificar las condiciones sociales, ambientales y económicas, con el fin de mitigar su impacto en la salud pública e individual. La Promoción de la Salud es el proceso que permite a las personas incrementar su control sobre los determinantes de la salud y en consecuencia, mejorarlos.

Una cualidad de la Promoción de la Salud es su carácter anticipatorio, es decir, la virtud de prever y prevenir el desarrollo natural de la enfermedad, las acciones de Promoción

de la Salud tienen por objeto modificar los determinantes de la salud. Los resultados de esta acción se reflejan en mejoras en la calidad de vida, el bienestar y la independencia funcional de las personas. Invertir en Promoción de la Salud brinda un mayor beneficio en salud, así como en un menor gasto¹⁸.

2.1.3 Enfermedad

La Organización Mundial de la Salud define enfermedad como “alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible”¹⁹.

2.1.4 Perfil epidemiológico

Whittembury A²⁰ en su artículo define que el perfil epidemiológico “es la expresión de la carga de enfermedad (estado de salud) que sufre la población, y cuya descripción requiere de la identificación de las características que la definen. Entre estas características están la mortalidad, la morbilidad y la calidad de vida”.

Mencionado lo anterior, el estado de salud se refiere a las condiciones médicas (salud física y mental) de una persona, “la cual habitualmente se mide indirectamente a través del conjunto de problemas de salud que afectan al bienestar de la población y que se ha convenido en denominar morbilidad”²⁰.

En resumen, el perfil epidemiológico es el estudio y la suma de tres categorías: morbilidad, mortalidad y los factores de riesgo, a todo esto, se agrega que debe tenerse en cuenta las características geográficas, la población y el tiempo.

2.1.5 Epidemiología

Según lo determina la Organización Panamericana de la Salud (OPS), epidemiología es el “estudio de la frecuencia y distribución de los eventos de salud y de sus determinantes en las poblaciones humanas, y la aplicación de este estudio en la prevención y control de los problemas de salud”²¹.

2.1.6 Brote

Dos o más casos asociados epidemiológicamente entre sí. La existencia de un caso único bajo vigilancia en una zona donde no existía el padecimiento se considera también un brote. Un brote sucede por el aumento inusual del número de casos de una enfermedad más allá de lo normal. Puede tener una diseminación localizada en un espacio específico (por ejemplo, una comunidad, un pueblo, un barco, una institución cerrada) o extenderse a varios países. Puede durar unos días, varias semanas o varios años²¹.

2.1.7 Epidemia

Aumento inusual del número de casos de una enfermedad determinada en una población específica, en un período determinado. En general, una epidemia puede ser considerada como la consolidación simultánea de múltiples brotes en una amplia zona geográfica y, generalmente, implica la ocurrencia de un gran número de casos nuevos en poco tiempo, mayor al número esperado²¹.

2.1.8 Pandemia

Epidemia que se ha extendido por varios países, continentes o todo el mundo y que, generalmente, afecta un gran número de personas²¹.

2.2 Características generales de malaria

2.2.1 Definición

El paludismo es una enfermedad potencialmente mortal transmitida a los humanos por algunos tipos de mosquitos. Se da sobre todo en países tropicales. Se trata de una enfermedad prevenible y curable²².

2.2.2 Biología

Vector:

Phillips M et al.,²³ en su artículo mencionan que “los parásitos de la malaria humana son transmitidos exclusivamente por unas 40 especies de mosquitos del género *Anopheles*”.

Según Mitchell S, et al., señalan que,

La capacidad vectorial de las distintas especies de anofelinos, su habilidad para transmitir los parásitos Plasmodium que causan la malaria, se rige por múltiples elementos de la biología del mosquito. Entre ellas se encuentran la longevidad, las preferencias de alimentación sanguínea, las respuestas inmunitarias a los parásitos y las densidades de población de los mosquitos.

Anopheles spp., los machos coagulan las secreciones seminales producidas por las glándulas accesorias masculinas (MAG) en un tapón de apareamiento que se transfiere a las hembras durante el apareamiento, proporcionando también grandes títulos de la hormona esteroide 20-hidroxidecisona (20E). [...] El aumento de la oogénesis inducido por el apareamiento está mediado por transportadores de lípidos vitelo génicos que también están regulados por niveles más bajos de 20E producidos por la hembra después de alimentarse con sangre. Estos transportadores de lípidos facilitan el desarrollo de Plasmodium al reducir la capacidad del sistema inmunitario del mosquito. Por lo tanto, la 20E [...] modula múltiples procesos fisiológicos de gran relevancia para la capacidad del mosquito de transmitir la malaria: éxito reproductivo, desarrollo del parásito y longevidad²⁴.

Mitchell S, Catteruccia F señalan que la 20E es el principal esteroide en los insectos, donde regula la muda durante los estadios juveniles y, como ya se ha comentado, también es esencial para el desarrollo de los huevos en muchas especies de insectos, incluidos los mosquitos. [...] En la mayoría de las especies de Anopheles, el apareamiento se produce al anochecer en grandes enjambres formados por decenas o cientos de individuos. Las hembras son atraídas a los enjambres, probablemente por una combinación de olfato, oído y vista²⁵.

La hembra es inseminada una sola vez en su vida y utiliza el esperma de esta única cópula para fecundar todos los lotes de óvulos producidos durante las múltiples cópulas gonotróficas. En Gambia y otras especies de Anopheles, la transferencia sexual del macho 20E desencadena grandes respuestas fisiológicas y de comportamiento, paralelas a amplios cambios transcripcionales que dan lugar a una refractariedad a largo plazo a una mayor población, un mayor desarrollo de los huevos tras la ingestión de sangre, la inducción de la

oviposición en las hembras alimentadas con sangre y la regulación de las vías que garantizan la fertilidad²⁵.

Según Center for Disease Control and Prevention (CDC) la distribución geográfica de malaria es transmitida por diferentes especies de *Anopheles* en diferentes regiones geográficas. Dentro de una misma región geográfica, cada entorno favorece a una especie diferente²⁶.

A continuación, se describe detalladamente cada una de las etapas de la vida de la especie *Anopheles*, la cual debe pasar por una fase de huevo, larva, pupa hasta llegar al mosquito adulto:

Las tres primeras fases son acuáticas y duran entre 7 y 14 días, según la especie y la temperatura ambiente. La hembra del mosquito *Anopheles* puede picar y transmitir la malaria. Los mosquitos macho no pican, por lo que no pueden transmitir la malaria ni otras enfermedades. Las hembras adultas suelen ser de corta vida, y sólo una pequeña proporción vive lo suficiente (más de 10 días en las regiones tropicales) para transmitir la malaria²⁶.

Huevo: Los mosquitos hembra adultos ponen los huevos uno a la vez directamente en el agua. Estos flotan en la superficie del agua. Los mosquitos hembra adultos ponen entre 50 y 200 huevos a la vez.

Los huevos no resisten la desecación y eclosionan en 2-3 días, aunque la eclosión puede tardar hasta 2-3 semanas en climas más fríos²⁶⁻²⁷.

Larvas: Las larvas viven en el agua, las cuales salen de los huevos de los mosquitos.

Las larvas de mosquito tienen una cabeza bien desarrollada con cepillos bucales para alimentarse, un tórax grande y un abdomen segmentado. No tienen patas. A diferencia de otros mosquitos, las larvas de los mosquitos *Anopheles* respiran por medio de órganos especiales (llamados espiráculos) que están ubicados en el abdomen, por lo que deben salir a la superficie con frecuencia.

Las larvas pasan la mayor parte del tiempo alimentándose de algas, bacterias y otros microorganismos de la micro capa superficial. Lo hacen girando la cabeza 180 grados y

alimentándose desde debajo de la micro capa. Las larvas se sumergen bajo la superficie sólo cuando se les molesta. Las larvas nadan mediante movimientos espasmódicos de todo el cuerpo o mediante la propulsión con los cepillos bucales.

Las larvas cambian de piel (mudan) cuatro veces durante esta etapa antes de convertirse en pupas²⁶⁻²⁷.

Pupas (crisálidas): Es una fase de transición entre la larva y el adulto. La pupa no se alimenta, pero sufre una metamorfosis radical. La cabeza y el tórax se fusionan en un cefalotórax con el abdomen curvándose por debajo. Al igual que las larvas, las pupas deben salir a la superficie con frecuencia para respirar, lo que hacen a través de un par de trompetas respiratorias en el cefalotórax. Tras unos días como pupa, la superficie dorsal del cefalotórax se divide y el mosquito adulto emerge a la superficie del agua²⁶⁻²⁷.

Adultos: Como todos los mosquitos, los anofeles adultos tienen un cuerpo delgado con 3 secciones: cabeza, tórax y abdomen.

La cabeza está especializada en la adquisición de información sensorial y en la alimentación. La cabeza contiene los ojos y un par de antenas largas y muy segmentadas. Las antenas son importantes para detectar los olores del hospedador y de los hábitats acuáticos donde las hembras ponen sus huevos. Esta también tiene una apertura bucal alargada que se proyecta hacia delante y sirve para alimentarse, así como dos palpos sensoriales.

El tórax está especializado en la locomoción. Tres pares de patas y un solo par de alas están unidos al tórax.

El abdomen está especializado en la digestión de los alimentos y el desarrollo de los huevos. Esta parte segmentada del cuerpo se expande considerablemente cuando la hembra se alimenta de sangre. La sangre se digiere con el tiempo y sirve como fuente de proteínas para la producción de huevos, que poco a poco van llenando el abdomen²⁶⁻²⁷.

Los mosquitos Anopheles se distinguen de otros mosquitos por los palpos, que son tan largos como el aparato bucal, y por la presencia de bloques discretos de escamas blancas y negras en las alas. Los Anopheles adultos también pueden identificarse por su posición

típica de descanso: los machos y las hembras descansan con el abdomen levantado en el aire en lugar de paralelo a la superficie sobre la que se apoyan²⁶.

Los mosquitos adultos suelen aparearse pocos días después de salir de la fase de pupa. En algunas especies, los machos forman grandes enjambres, normalmente al anochecer, y las hembras vuelan hacia ellos para aparearse. Los hábitats de apareamiento de muchas especies siguen siendo desconocidos²⁶.

Los machos viven aproximadamente una semana, alimentándose de néctar y otras fuentes de azúcar. Las hembras también se alimentan de fuentes de azúcar para obtener energía, pero suelen necesitar una comida de sangre para desarrollar los huevos. Después de obtener una comida de sangre completa, la hembra descansará unos días mientras se digiere la sangre y se desarrollan los huevos. Después de que se forman los huevos, las hembras los ponen en lugares con agua²⁶.

Las hembras pueden sobrevivir hasta un mes, pero la mayoría no vive más de una o dos semanas en la naturaleza. Sus posibilidades de supervivencia dependen de la temperatura y la humedad, pero también de su capacidad para alimentarse de sangre y evitar las defensas del hospedador²⁶.

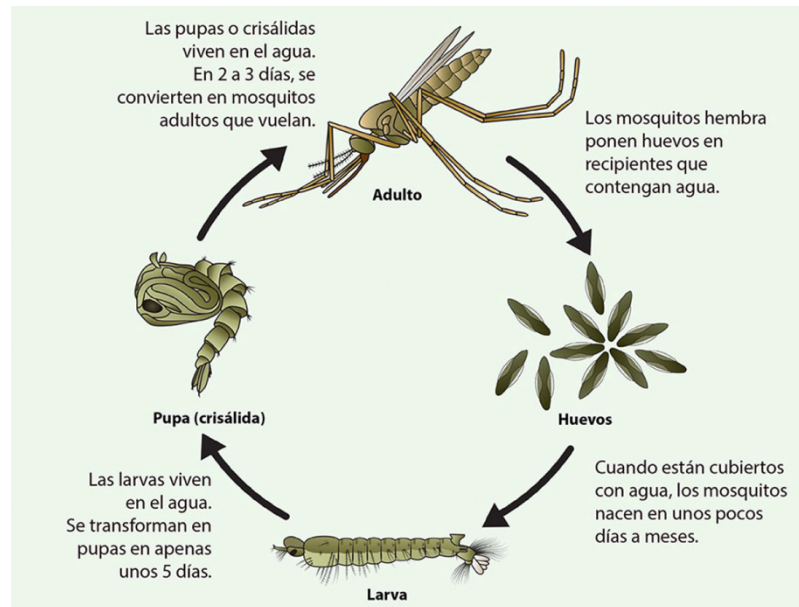
Cabe destacar que existen a nivel mundial muchos tipos de mosquitos del género anopheles, de los cuales sólo una parte pueden transmitir la enfermedad. Estos mosquitos requieren de ciertos factores como: duración de vida, la sangre que ingiere, la cantidad de población de los mosquitos, lo anterior para una mejor transmisión del parásito.

Se puede señalar que cada especie de mosquito necesita un medio ambiente adecuado para su desarrollo, el cual atraviesa una serie de etapas donde tres de ellas necesitan superficie acuática para su crecimiento hasta llegar a la vida adulta. Este ciclo de vida del mosquito en el agua mantiene una duración de siete a catorce días y depende del entorno en que se encuentra.

Es importante decir que el mosquito hembra es el único que pica, por lo tanto, es la que puede transmitir la enfermedad, ellas tienen una supervivencia corta, y dependen de

factores ambientales, como: temperatura, humedad, asimismo de la alimentación y defensas del hospedador.

Figura 1. Etapas de la vida de la especie Anopheles



Fuente: Ciclo de la vida de los mosquitos de la especie Anopheles²⁷

Por su parte, el desarrollo del Plasmodium en el vector mosquito Anopheles en su fase sexual es indispensable, ya que se requiere para su transmisión entre los dos hospedadores: humano y mosquito. Spencer L, et al. indica que la etapa se desarrolla desde la formación de los gametocitos en la sangre del vertebrado, que son succionados por el mosquito, hasta la formación de los esporozoítos luego de que invaden las glándulas salivales, para ser inoculados de nuevo en el hospedador humano, completándose de esta manera el proceso de esporogonia²⁸.

En el intestino medio del mosquito, el desarrollo esporogónico comienza minutos después de que la hembra se alimente de sangre de un hospedador vertebrado infectado. Al mismo tiempo, los nutrientes derivados de la digestión por alimentación de sangre se acumulan en los ovarios durante el proceso de oogénesis, que al cabo de 2-3 días culminará en ovulación y oviposición. La esporogonia y la oogénesis están, temporal y fisiológicamente en la hembra del mosquito²⁵.

Los gametocitos se diferencian en dos tipos: micro y macro gametocitos, que en el estómago del mosquito se forman 8 microgametos contra un macrogameto²⁸. Al comienzo del desarrollo esporogónico, los gametocitos masculinos y femeninos (la fase sexual del parásito Plasmodium) son ingeridos en el intestino medio del mosquito, donde se forman inmediatamente los gametos²⁵. En sólo 10 minutos ambos gametocitos, masculino y femenino, disgregan la membrana eritrocítica [...] quedando libres en el intestino medio²⁸.

En este período, el macro gametocito se forma en un gameto haploide no móvil, mientras que el micro gametocito replica su genoma 3 veces, pasando de haploide a octaploide, y produciendo 8 flagelos, pasando por un proceso llamado e flagelación. Estos microgametos e flagelados se adhieren normalmente a eritrocitos vecinos que se encuentran en el lumen del estómago del vector²⁸.

Los factores críticos medioambientales que activan la e flagelación son: un descenso de la temperatura de aproximadamente 5 °C, [...] incremento de pH, probablemente mediado por la vía de bicarbonato, que cambia de 7.4, en la sangre a 8.3 en el estómago del mosquito. [...] Luego de que el microgameto emerge, se separa del cuerpo residual y está libre, moviéndose en forma sinusoidal, para encontrar un macro gametocito y que ocurra la fertilización como reproducción sexual del parásito²⁸.

[...] Durante las siguientes 24 horas, el cigoto se transforma en ooquinetto, marcando así el final de la fase sexual del Plasmodium. El ooquinetto es alargado, móvil y posee un complejo apical, lo que le permite romper y atravesar el epitelio del estómago, antes de establecerse entre el epitelio y la lámina basal. Este complejo se forma por organelos secretores llamados micro nemas que contienen proteínas (CTRP, WARP, CS, SOAP y TRAP), las cuales están implicadas en la motilidad, en la difusión a través del tejido y en la invasión²⁸.

Cuando el ooquinetto sale de la célula epitelial se enfrenta al medio ambiente del hemocele, donde el reconocimiento por los receptores inmunes puede desencadenar un proceso de enquistamiento, rápido y efectivo en la superficie de los parásitos que están expuestos²⁸. Aquí, el ooquinetto se enquistará, diferenciándose en un ooquiste. El inicio del

desarrollo del ooquiste coincide con la finalización de la oogénesis en los ovarios del mosquito inseminada, la hembra buscará un lugar adecuado para ovipositar sus huevos²⁵.

Durante los 8-15 días siguientes (dependiendo de la especie de Plasmodium y de factores extrínsecos), el ooquiste experimenta un rápido crecimiento y división celular para producir miles de esporozoitos infecciosos²⁵.

A medida que crece, este segrega una pared prominente amorfa que lo separa del epitelio estomacal y que recubre la lámina basal. El intercambio de nutrientes ocurre a través de esta pared, que contiene abundantes proteínas transglutaminasas. [...] El desarrollo de dichos ooquistes dura aproximadamente de 10 a 12 días. El ooquiste es la única etapa de desarrollo del parásito que es extracelular del ciclo de vida del parásito²⁸.

Luego de la división nuclear, el citoplasma de la célula comienza a subdividirse, [...] y las células hijas (los esporozoítos) se desarrollan en la superficie de la célula, pasando por un proceso previo de partición en compartimientos llamado espora blastos. Los esporozoítos en desarrollo salen del espora blasto en un proceso que envuelve la movilización del núcleo y otros organelos celulares en cada esporozoíto involucrado.

Luego de que la maduración de los esporozoítos se completa, millones de estos serán liberados del ooquiste cuando este estalle, en la hemolinfa del mosquito²⁸.

Luego de la liberación de los esporozoítos en el hemocele, estos son transportados por la circulación de la hemolinfa a todos los tejidos del mosquito. Los esporozoítos en el hemocele eventualmente pasan por la lámina basal de las glándulas salivales del mosquito. Durante este encuentro los ligandos de los parásitos reconocen receptores específicos que permiten que el esporozoíto se adhiera a la lámina basal de las glándulas salivales y no a ningún otro tejido del mosquito. Los esporozoítos adheridos rompen la lámina basal e invaden las células acinares secretoras de las glándulas salivales a través de su membrana plasmática basal.

La invasión se cree que ocurre en una membrana vacuolar de la célula hospedadora y no por la disrupción de la membrana plasmática. La existencia de esta vacuola es breve y sólo acompaña al esporozoíto a través del citoplasma de las células acinares. Finalmente, los

esporozoítos salen de la vacuola transitoria a medida que emergen de la parte apical de la membrana plasmática de la célula acinar en el conducto de la glándula salival²⁸.

Cabe mencionar que existen proteínas que están relacionadas en el desarrollo del parásito en el vector mosquito, las cuales ayudan a la protección del parásito en desarrollo, Spencer L, et al., detalla que estas proteínas de la fase sexual fueron descubiertas en 1983 mediante el marcaje de la superficie de los cigotos con radioisótopos, lo que resultó en la identificación de 4 proteínas Pfs25, Pfs41, Pfs48/45 y Pfs230²⁸.

La Pfs230 media la unión de los gametocitos masculinos emergentes a los eritrocitos durante la formación de los centros de e flagelación, siendo caracterizada como una proteína de adhesión.

La proteína Pfs48/45, [...] es expresada en la superficie de gametocitos maduros y gametos femeninos y masculinos de *P. falciparum* y *P. berghei*, siendo detectada desde el día 2 del gametocito génesis y en la fertilización. La falta de la proteína Pbs48/45 no afecta la fertilidad en gametos femeninos, sino la de los microgametos, y en consecuencia, también la producción de ooquinetos y ooquistes.

Las P25 y P28 son las proteínas más predominantes en la superficie de cigotos, boquinetos y hasta en el ooquiste [...]. Ambas proteínas están adheridas a la superficie del ooquineto por el glicosil fosfatidil inositol (GPI) de anclaje, y comparten un patrón de expresión similar, estando una adyacente a la otra en el genoma. También se ha observado que estas proteínas participan en la interacción de la lámina basal, mediada principalmente por la laminina, con el ooquiste. Al parecer, esta interacción induce la transformación del ooquineto móvil a un ooquiste sésil²⁸.

Siguiendo con lo anterior, existen cuatro proteínas provenientes de los ooquistes, las cuales son: la Quitinasa (pcth1) la cual está presente en todas las especies de *Plasmodium*, la proteína relacionada al dominio del factor A de Von Willebrand (siglas en inglés: WARP) y la proteína adhesiva secretada por ooquinetos (siglas en inglés: SOAP), las cuales son proteínas solubles; mientras que la proteína relacionada a TRAP y a la circunsporozoito (siglas en inglés: CTRP) está asociada a la membrana del parásito²⁸.

La proteína CTRP es sintetizada 10 horas luego de la fertilización, cuando el cigoto se transforma en el ooquinetto. Esta proteína tiene dominios con función adhesiva entre célula-célula y célula-matriz peri trófica, por lo que juega un rol importante en la motilidad y estabilidad del ooquinetto para invadir las células epiteliales del estómago.

La proteína WARP es expresada en la etapa final del desarrollo del ooquinetto y a principios del ooquiste, y ha sido identificada en *P. berghei*, *P. falciparum* y *P. vivax*. Varios estudios han sugerido que WARP juega un rol importante en la adhesión. Durante la invasión del estómago del mosquito, esta proteína puede mediar el apego del ooquinetto al estómago, y durante la diferenciación de ooquinetto a ooquiste puede mediar la interacción con la membrana basal del mosquito. Igualmente, está la proteína SOAP, que es expresada en la misma etapa que WARP, es principalmente requerida para la invasión del estómago y parece interactuar con la lámina basal, al igual que las proteínas P25/28 y CTRP²⁸.

A nivel de las glándulas salivales las proteínas circumsporozoita (CS) y la anónima relacionada a trombospondina (TRAP) son dos de las más estudiadas en el parásito y consideradas en el diseño de una vacuna. Estas proteínas han sido identificadas en todas las especies de *Plasmodium*²⁸.

La CS es una proteína de membrana [...] que cubre toda la superficie del esporozoíto. La expresión de esta proteína comienza a principios de la fase del ooquiste, mostrando un pico cuando el esporozoíto se encuentra en las glándulas salivales. [...] esta proteína está involucrada principalmente en el proceso de citoquinesis durante la formación del esporozoíto, en el proceso de salida del ooquiste, en la motilidad “gliding” (secretada en el polo anterior) y en la invasión del esporozoíto a las glándulas salivales.

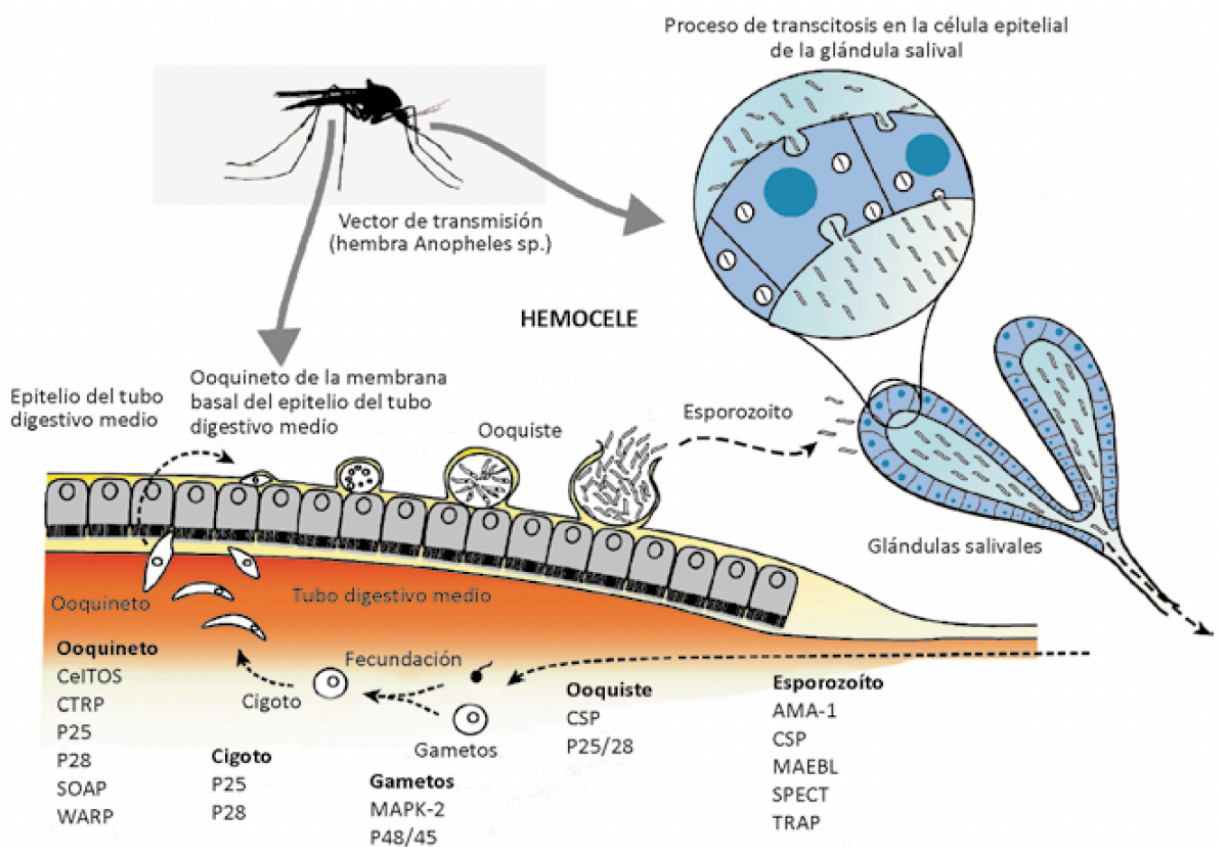
La proteína TRAP, está localizada en la superficie del esporozoíto, y la expresión comienza en la etapa tardía del ooquiste, luego de que se completa la morfogénesis del esporozoíto. Varios estudios han demostrado que TRAP es importante para la motilidad y la invasión de las glándulas salivales.

También existen otras proteínas como MAEBL, AMA-1 y SPECT que están presentes en la superficie del esporozoíto durante la invasión de las glándulas salivales, pero,

no parecen ser fundamentales para la invasión, atribuyéndoles funciones en otras fases del desarrollo del esporozoíto (invasión del hepatocito y eritrocito)²⁸.

En otras palabras, las proteínas durante la evolución del parásito son indispensables, ya que ellas cumplen diferentes funciones, por ejemplo: adhesión, fertilización, interacción con la membrana basal para la transformación a ooquistes, además, se encuentran otras proteínas a nivel de las glándulas salivales que han sido estudiadas en el parásito y consideradas en el diseño de una vacuna.

Figura 2. Migración e invasión del Plasmodium en el mosquito vector



Fuente: Mecanismos de invasión del esporozoíto de Plasmodium en el mosquito vector Anopheles²⁸.

Parásito:

Hollin T et al., comenta que malaria es causada por el protozoo Plasmodium, que pertenece al filo Apicomplexa. El género Plasmodium está compuesto por más de 200 especies que infectan a diversos metazoos. Cinco especies pueden infectar al ser humano: Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, Plasmodium knowlesi y Plasmodium falciparum, siendo esta última la más mortífera por su capacidad de escapar al sistema inmunitario del huésped y secuestrarse en capilares y vénulas de órganos vitales, incluido el cerebro²⁹.

CDC explica la ubicación geográfica y la gravedad de las especies que infectan a los humanos:

Plasmodium falciparum: Se encuentra en todo el mundo en zonas tropicales y subtropicales, y especialmente en África, donde predomina esta especie. El *P. falciparum* puede causar un paludismo grave porque se multiplica rápidamente en la sangre.

Plasmodium vivax: Se encuentra sobre todo en Asia, América Latina y en algunas partes de África. [...]. *P. vivax* (al igual que *P. ovale*) tiene fases hepáticas latentes ("hipnozoítos") que pueden activarse e invadir la sangre ("recaída") varios meses o años después de la picadura del mosquito infectante³⁰.

Plasmodium ovale: Se encuentra sobre todo en África (especialmente en África occidental) y en las islas del Pacífico occidental. Es biológica y morfológicamente muy similar a *P. vivax*.

Plasmodium malariae: Puede encontrarse en todo el mundo, pero es especialmente prevalente en África Occidental, es la única especie de parásito del paludismo humano que tiene un ciclo cuaternario (de tres días). (Las otras tres especies tienen un ciclo terciario, de dos días.) Causa las infecciones más leves, si no se trata, puede causar una infección crónica de larga duración que en algunos casos puede durar toda la vida²³⁻³⁰.

Plasmodium knowlesi: Se encuentra en todo el sudeste asiático como patógeno natural de los macacos de cola larga y de cola de cerdo. Recientemente se ha demostrado que

es una causa importante de malaria zoonótica en esa región, especialmente en Malasia. *P. knowlesi* tiene un ciclo de replicación de 24 horas, por lo que puede evolucionar rápidamente de una infección sin complicaciones a una grave³⁰.

En otras palabras, se puede afirmar que África posee tres tipos de especies *Plasmodium*: *falciparum*, *vivax*, *malariae*, donde el *P. falciparum* es el que predomina. Además, este último puede causar malaria grave, ya que se multiplica de manera acelerada.

Por otra parte, *Plasmodium vivax* y *P. ovale* son las especies que se pueden manifestar meses o años después de la picadura del mosquito hembra, ya que pueden estar latentes en el hígado. Asimismo, muchas personas en la región africana presentan el antígeno Duffy negativo, el cual genera algún tipo de protección de manifestarse la enfermedad si se infecta con *P. vivax*, mientras que con la especie *P. ovale*, las personas no producen ningún tipo de protección.

Enfermedad:

Con respecto al modo de transmisión, periodo de incubación y periodo de transmisibilidad la Norma de malaria establece que,

Modo de transmisión: La enfermedad se transmite por la picada de un mosquito hembra infectada con los parásitos.

Periodo de incubación: El período de incubación es el tiempo entre la picada del mosquito infectado y la aparición de los síntomas clínicos, que en el caso de *P. falciparum* es de 7 a 14 días, *P. vivax* y *P. ovale* de 8 a 14 días y *P. malariae* de 7 a 30 días.

Periodo de transmisibilidad: Los mosquitos se pueden infectar de la sangre de pacientes mientras se encuentren gametocitos infectantes, esto varía con la especie y cepa del parásito y con la respuesta al tratamiento. En pacientes no tratados o con dosis insuficientes de tratamiento, son fuentes de infección para los mosquitos por largos períodos.

La transmisión por transfusión se puede dar mientras permanezcan en la sangre circulante formas asexuadas.

Las especies de Plasmodium son estables en plasma y sangre completa durante, al menos, 18 días, si se almacenan a 4°C y durante períodos prolongados en estado de congelación, logrando sobrevivir en los componentes.

A pesar de la disminución de la infectividad de los parásitos durante el almacenamiento a 4-8°C, todas las especies pueden sobrevivir al menos una semana. Se han registrado algunos casos de transmisión después de transfusión de productos con 10 y 21 días de almacenamiento a 4-8°C por *P. vivax* y *P. falciparum*, respectivamente³¹.

Cabe resaltar, que se puede tener prevención de la enfermedad con conocimiento del modo de transmisión, el período de incubación y transmisibilidad de las diferentes especies, porque así se establecen cuidados y medidas para disminuir la infección de esta.

Tabla 1. Comparación de las características de las infecciones producidas por las especies de Plasmodium

	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malarie</i>
Duración del ciclo preeritrocítico	6 a 8 días	5 a 7 días	12 a 16 días
Periodo prepatente	11 a 23 días	9 a 10 días	15 a 16 días
Periodo de incubación	12 a 17 días	9 a 14 días	18 a 40 días
Ciclo esquizogónico de los hematíes	48 horas	48 horas (irregular)	72 horas
Parasitemia (promedio mm ³)	20.000	20.000 a 500.000	6.000
Gravedad del ataque primario	Benigno - Grave	Grave en los no inmunes	Benigno
Duración de la crisis febril	8 a 12 horas	16 a 36 horas	8 a 10 horas
Recurrencias	Medianas	Nulas o escasas	Abundantes
Lapsos entre recurrencias	Largos	Cortos	Muy largos
Duración de la infección	2 a 3 años	1 a 2 años	3 a 50 años

Fuente: Norma de malaria³¹.

2.2.3 Mecanismo fisiopatológico

Según Chandy J³² Plasmodium existe bajo varias formas y tiene un ciclo vital complejo que le permite sobrevivir en medios celulares diferentes en el huésped humano (fase asexual) y en el mosquito vector (fase sexual). [...] Se produce en los humanos en un

proceso en dos etapas, una primera fase en las células hepáticas (fase exoeritrocítica) y la segunda fase en los hematíes (fase eritrocítica).

Fase exoeritrocítica:

Comienza con la inoculación de los esporozoítos al torrente circulatorio desde un mosquito *Anopheles* hembra. Al cabo de unos minutos, los esporozoítos entran en los hepatocitos del hígado, donde se desarrollan y multiplican asexualmente en forma de esquizontes. Tras 1-2 semanas, los hepatocitos se rompen y liberan miles de merozoítos a la sangre. Los esquizontes tisulares de *P. falciparum*, *P. malariae* y, aparentemente, *P. knowlesi* se rompen una sola vez y no permanecen en el hígado.

Hay dos tipos de esquizontes tisulares de *P. ovale* y *P. vivax*. El primer tipo sale al torrente sanguíneo a los 6-9 días y el segundo permanece quiescente en el hígado durante semanas, meses o hasta 5 años antes de liberar de nuevo más merozoítos, causando recidiva de la infección³².

Fase eritrocítica:

Del desarrollo asexual de *Plasmodium* comienza cuando los merozoítos del hígado penetran en los eritrocitos. Una vez dentro del eritrocito, el parásito se convierte en su forma en anillo, que crece para transformarse en trofozoíto. Estas dos últimas formas pueden identificarse con Giemsa en frotis de sangre, el método principal de confirmación diagnóstica.

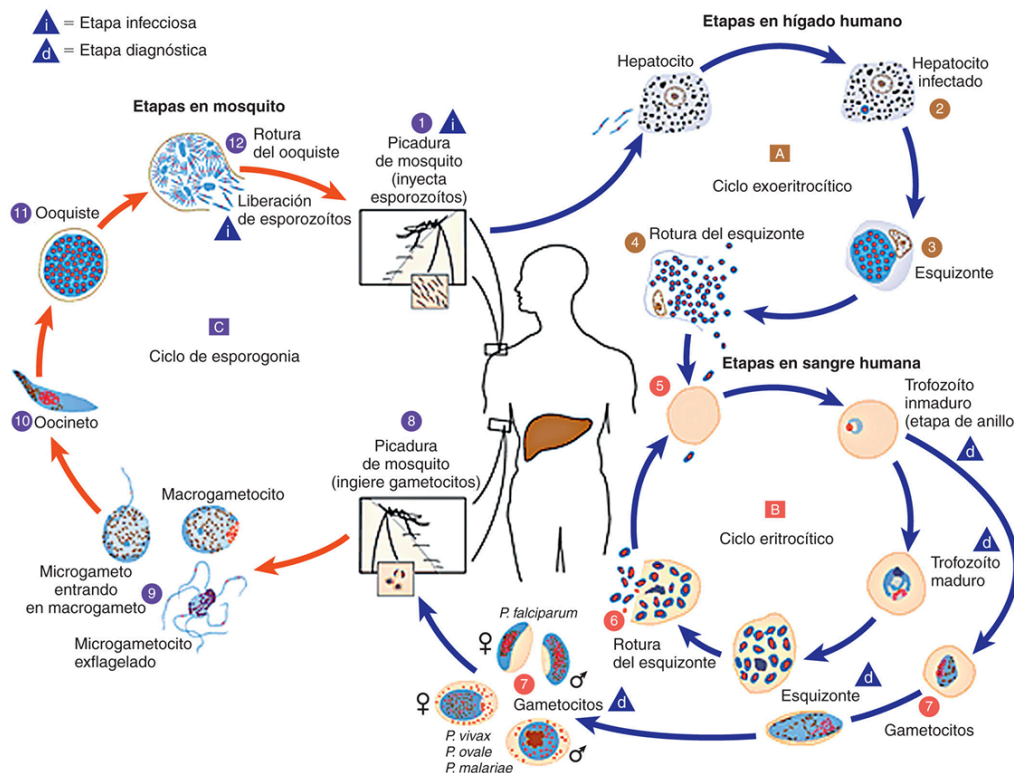
El trofozoíto se multiplica asexualmente para producir un pequeño número de merozoítos eritrocíticos, que son liberados a la sangre cuando se rompe la membrana del hematíe, momento que se asocia con la aparición de fiebre. Con el tiempo, algunos merozoítos se transforman en gametocitos masculino y femenino que completan el ciclo de *Plasmodium* al ser ingeridos por la hembra *Anopheles* durante una picadura. Los gametocitos masculino y femenino se fusionan para formar un cigoto en el estómago del mosquito. Tras una serie de transformaciones, los esporozoítos entran en las glándulas salivales del mosquito y son inoculados a un nuevo huésped en la siguiente picadura³².

Tras la infección por Plasmodium, la inmunidad no es completa; previene la enfermedad grave, pero permite futuras infecciones. En algunos casos, los parásitos circulan en bajo número durante mucho tiempo, pero no se les permite multiplicarse rápidamente y causar una infección grave.

Los eritrocitos con hemoglobina S (falciformes) resisten al crecimiento del parásito, los eritrocitos que carecen de antígeno de grupo Duffy son resistentes a *P. vivax*, y los que contienen hemoglobina F (fetal) y los ovalocitos resisten a *P. falciparum*³².

En relación con lo dicho anteriormente, se alude que el Plasmodium presenta un ciclo biológico complejo, donde muestra su fase asexual y sexual, donde la primera ocurre en el intestino medio del mosquito y la segunda se desarrolla en el humano. Esta última se divide en dos partes, la primera la inoculación de los esporozoitos al torrente sanguíneo invadiendo hígado y la segunda cuando los merozoitos del hígado penetran en los glóbulos rojos.

Figura 3. Ciclo biológico del Plasmodium spp.



Fuente: Malaria (Plasmodium)³².

Inmunidad natural contra la malaria

El microbiólogo alemán Robert Koch (citado en Barry A et al.) comentan que,

[...] Al observar tasas más elevadas de parasitemia en niños expuestos y transmigrantes que en adultos no expuestos, llegó a la conclusión de que la inmunidad se desarrolla lentamente tras muchos años de exposición, pero que nunca se alcanza una protección estéril.

Esta inmunidad clínica (es decir, inmunidad contra los síntomas de la malaria) se describió como una reducción de la densidad de parásitos y de la prevalencia de la enfermedad con la edad³³.

La naturaleza variable de la epidemiología de la malaria en las distintas zonas endémicas subraya la importancia de la exposición natural en el desarrollo de la inmunidad: desde una transmisión inestable en la que se alcanza la inmunidad, caracterizada por infecciones clínicas frecuentes en todos los grupos de edad, hasta zonas endémicas en las que el pico de prevalencia de la infección se produce en grupos de edad cada vez más avanzada a medida que disminuye la transmisión.

La falta de comprensión de los mecanismos por los que se consigue la inmunidad natural contra la malaria y cómo se mantiene se ha proclamado durante mucho tiempo como uno de los principales obstáculos para el desarrollo de una vacuna contra la malaria³³.

En los años 1960s y 70s, se realizaron los primeros ensayos de vacunas con esporozoitos irradiados (parásitos enteros), que condujeron a la identificación de antígenos clave de la malaria, como la proteína del esporozoito circunferencial (CSP), actualmente la base de la vacuna candidata más desarrollada, la RTS, S³³.

El campo cuenta ahora con una base de conocimientos cada vez mayor, que permite albergar esperanzas de nuevos enfoques para el desarrollo de una vacuna contra la malaria ampliamente eficaz³³.

Por otra parte, [...] la inmunidad en los niños se divide en dos fases distintas: desde el nacimiento hasta aproximadamente los 6 meses de edad, un periodo en el que todavía están

protegidos por los anticuerpos maternos y las prácticas de comportamiento pueden hacer que estén menos expuestos a las picaduras de mosquito; y de 6 meses a 1 año, cuando tienen una inmunidad limitada y, por tanto, son muy susceptibles al paludismo sintomático y grave. Recientes hallazgos también han sugerido que los bebés nacidos de madres que han padecido malaria durante el embarazo tienen un mayor riesgo de contraerla³³.

Koch también describió que los individuos expuestos de una zona donde sólo se encontraba *Plasmodium malariae* no estaban protegidos contra la malaria cuando se trasladaban a otras zonas endémicas. Koch postuló que se trataba de una consecuencia de que la inmunidad es específica de cada especie y que las vacunas tendrían que dirigirse individualmente a las diferentes especies³³.

Longley et al., (citado en Barry A et al.) [...] todavía hay una comprensión limitada de la inmunidad adquirida de forma natural frente a *P. vivax*, pero las pruebas epidemiológicas sugieren que dicha inmunidad se adquiere más rápidamente que frente a *Plasmodium falciparum*, y que dicha inmunidad también se genera en regiones de baja transmisión. [...] se sugirió que el amplio polimorfismo de antígenos entre las diferentes cepas podría explicar el lento desarrollo de la inmunidad natural adquirida frente a la malaria.

Las observaciones epidemiológicas demuestran que, al igual que en los parásitos sexuales, la densidad y la prevalencia de gametocitos disminuyen con la edad³³.

En su revisión, Stanisic y Good (citado en Barry A et al.) cubren los principales descubrimientos en relación con la inmunidad mediada por células, que invoca tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Se ha demostrado que los parásitos activan las células inmunitarias innatas, como las células dendríticas, los monocitos/macrófagos, las células asesinas naturales y las células T $\gamma\delta$, lo que da lugar a la producción de citoquinas proinflamatorias que limitan el crecimiento del parásito y promueven la inducción de linfocitos adaptativas CD4+ y CD8+³³.

Posibles mecanismos de inmunidad adquirida frente a la malaria

Cowman A et al., establece que un gran número de pruebas, empezando por la capacidad directa de las gammaglobulinas de adultos inmunes para controlar y reducir

rápidamente la parasitemia en niños, apoyan la idea de que la inmunidad adquirida de forma natural es predominantemente contra las fases sanguíneas y está mediada por anticuerpos³⁴.

Los anticuerpos podrían actuar potencialmente en dos puntos: contra el merozoito libre antes de que invada los eritrocitos o contra el propio eritrocito infectado. Hay pruebas claras de que las respuestas a ambos pueden producir una protección eficaz³⁴.

En el caso de los merozoítos, estas respuestas pueden bloquear la capacidad del merozoíto para entrar en el glóbulo rojo o provocar la destrucción celular de los merozoítos mediante diversos mecanismos, como la opsonofagocitosis, la inhibición celular dependiente de anticuerpos o la destrucción mediada por neutrófilos³⁴.

Aunque su ubicación dentro del eritrocito del hospedador parecería ofrecer protección frente al ataque inmunitario, el parásito remodela ampliamente la superficie de la célula hospedadora, exponiendo una serie de antígenos alterados de la célula hospedadora y del parásito. Los anticuerpos contra la superficie eritrocitaria infectada podrían proteger mediante varios mecanismos incluyendo la ingestión o muerte mediada por células, o mediante el bloqueo de la adhesión del eritrocito infectado a las superficies endoteliales, haciéndolo susceptible de eliminación en el bazo³⁴.

2.2.4 Presentación clínica

Milner D señala que los síntomas de la infección palúdica sólo pueden comenzar en cualquier paciente enfermo con la primera ruptura del esquizonte hepático y la liberación de merozoítos a la circulación periférica; este acontecimiento es silencioso para la gran mayoría de los pacientes que enfermarán clínicamente³⁵.

Las manifestaciones clínicas de la malaria se presentan de dos maneras: Malaria sin complicaciones y malaria severa o grave.

2.2.4.1 Sin complicaciones

La malaria no complicada se define como la presencia de síntomas, pero sin signos clínicos o de laboratorio que indiquen gravedad o disfunción de órganos vitales³⁵.

Ashley E et al. y CDC nombran que los síntomas del paludismo no complicado son muy inespecíficos y pueden incluir fiebre, escalofríos, dolores corporales, dolor de cabeza, tos, diarrea, sudoración, malestar general, náuseas y vómitos³⁶⁻³⁷.

Al examen físico se puede encontrar: temperatura elevada, sudoración, debilidad, agrandamiento del bazo, ictericia leve, agrandamiento del hígado, aumento de la frecuencia respiratoria³⁷.

Plasmodium falciparum

Smith J et al. menciona que la variación antigénica clonal es una estrategia empleada por muchos patógenos microbianos para variar las proteínas de superficie con el fin de evadir la inmunidad. *Plasmodium falciparum*, varía una familia de proteínas de adhesión en la superficie del eritrocito infectado (EI) que utiliza para unirse al revestimiento endotelial de los micro vasos sanguíneos.

Durante la infección en fase eritrocítica, los merozoitos de *P. falciparum* invaden secuencialmente los glóbulos rojos y salen de ellos cada 48 h. A medida que el parásito madura, los EI muestra una deformabilidad reducida y se retiran de la circulación sanguínea³⁸.

Lo anterior permite al parásito evitar los mecanismos de eliminación esplénica [...]. Las EI secuestradas interrumpen el flujo sanguíneo microvascular y causan disfunción endotelial localizada al dañar la integridad de la barrera endotelial e inducir vías proinflamatorias, proadhesivas y de coagulación³⁸.

La citoadhesión está mediada por interacciones específicas entre miembros de la familia *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) codificados por genes var y receptores en las superficies de células endoteliales. Cada genotipo del parásito codifica ~ 60 genes var diferentes, que se expresan de forma mutuamente excluyente. El cambio entre genes var facilita la evasión inmunitaria del parásito y modifica la especificidad de unión al IE³⁸.

Asimismo, explica la cito adhesión de las células endoteliales microvasculares:

Una propiedad de adhesión común de los aislados de campo de *P. falciparum* es la unión a CD36. CD36 se expresa ampliamente en endotelios microvasculares, así como en monocitos, macrófagos, células dendríticas y plaquetas³⁸.

La unión de CD36 no sólo media el secuestro de las EI, sino que también desempeña un papel en la fagocitosis no opsónica de las EI y en la modulación de la función de las células dendríticas. La unión a CD36 está asociada a la malaria no complicada, posiblemente porque dirige las EI secuestradas a lugares no patógenos como el tejido adiposo y los músculos esqueléticos, en lugar de a órganos vitales como el cerebro. De hecho, los polimorfismos humanos de deficiencia de CD36 que reducen la unión a *P. falciparum* no protegen contra la malaria grave³⁸.

Un receptor de cito adherencia clave de las células endoteliales que se ha descubierto recientemente es el receptor de Proteínas C Endoteliales (EPCR). La EPCR está ampliamente expresada en las células endoteliales y los leucocitos. La vía de señalización proteína C-EPCR tiene actividad antiinflamatoria en los leucocitos y efectos antitrombóticos y antiinflamatorios que protegen las células endoteliales y ayudan a mantener la integridad vascular. La unión a EPCR está asociada a la malaria grave y se han descrito modificaciones en la expresión de EPCR en la malaria cerebral. Los parásitos seleccionados para unirse a las células endoteliales microvasculares cerebrales humanas expresan variantes de PfEMP1 que se unen a EPCR³⁸.

Plasmodium vivax

Milner D³⁵ relata que a diferencia del Pf, pero como todos los demás parásitos de la malaria humana, el Pv no muestra un periodo prolongado de secuestro durante la infección. Es probable que el parásito se exponga con mayor frecuencia a la eliminación por el bazo y se observe con más frecuencia en un frotis de sangre periférica durante una infección.

Moreno D et al.,³⁹ relata que el receptor de antígeno Duffy para quimiocinas (DARC) es el único receptor de reticulocitos utilizado por *P. vivax* durante la invasión que se ha descrito y evaluado funcionalmente hasta la fecha. Esta molécula es una glicoproteína

transmembrana que se expresa en la superficie de varias células, incluidos los eritrocitos y reticulocitos humanos. El DARC tiene 337 aminoácidos, un peso molecular estimado de 35 k y atraviesa la membrana del glóbulo rojo siete veces.

Su identidad como receptor de *P. vivax* se conoció en un estudio que incluía el genotipado de individuos resistentes a la enfermedad y que determinó que sus glóbulos rojos carecían de expresión de DARC. También se ha demostrado que este receptor es necesario para la infección causada por *P. knowlesi* y *P. yoelii*³⁹.

La fuerte inclinación de *P. vivax* por invadir reticulocitos y su incapacidad para infectar GR maduros (que también expresan el antígeno Duffy) sugieren que la especificidad de este tipo celular podría atribuirse a una interacción con otros receptores de membrana. Varios informes referidos a la identificación de la infección en individuos Duffy negativos, han apoyado la hipótesis de que DARC no es el único componente necesario para la invasión por *P. vivax*, como se propuso inicialmente³⁹.

Dado que los reticulocitos son más grandes que los glóbulos rojos maduros, las células infectadas parecen más grandes que las células que las rodean en el frotis de sangre periférica. La forma diagnóstica de la Pv es la ameboide, en la que el citoplasma, exclusivo de la Pv, presenta proyecciones en forma de dedos sin la típica estructura redonda-ovalada³⁵.

A diferencia de Pf y *P. malariae* (que tienen una única ruptura hepática incluso poco después de la invasión del esporozoito), Pv y Po pueden "reemerger" cuando los hipnozoitos (formas quiescentes que duran meses o años en el hígado tras una única exposición al esporozoito) liberan merozoitos³⁵.

Plasmodium ovale

Se demostró que *P. ovale* (Po) era dos especies distintas (*P. ovale curtisi* y *P. ovale wallikeri*), que sólo se diferencian por un período de latencia más corto en *P. ovale wallikeri* y diferencias en la secuencia genética³⁵.

Por otra parte, aunque su comportamiento es similar al de Pv, Po no necesita el antígeno del grupo sanguíneo Duffy para invadir los glóbulos rojos. En el frotis de sangre

periférica, las formas diagnósticas de Po son la forma de cometa del trofozoíto, así como el aspecto ovalado de los glóbulos rojos infectados y la presencia de fimbrias o proyectos en forma de dedos de la membrana de los glóbulos rojos³⁵.

Plasmodium malariae

P. malariae (Pm) es la forma más benigna de infección palúdica con varias características clínicas distintas. Los pacientes tienen fiebre cada 72 horas durante una infección debido al ciclo de vida más largo del parásito. El número de merozoitos producidos con la ruptura de cada esquizonte es menor y, por lo tanto, la parasitemia es menor en estos pacientes en comparación con otros tipos de malaria³⁵.

En el frotis de sangre periférica, el parásito muestra la forma clásica y diagnóstica de "banda", así como un esquizonte con pocos merozoitos y un glóbulo central pigmentado (de color dorado) denominado forma de "margarita"³⁵.

Plasmodium Knowlesi

La exposición a mosquitos que se alimentan de macacos de cola larga y/o cola de cerdo es necesaria para la transmisión, ya que no se ha notificado ninguna transmisión de persona a persona (a través de mosquitos)³⁵.

Los trabajos in vitro han demostrado que los parásitos prefieren los glóbulos rojos jóvenes, pero con el tiempo pueden adaptarse para infectar glóbulos rojos humanos más viejos, un fenómeno que actualmente limita la rápida propagación de la infección más allá del medio humano: mono³⁵.

2.2.4.2 Malaria severa

La malaria severa se produce cuando las infecciones se complican con fallos orgánicos graves o anomalías en la sangre o el metabolismo del paciente³⁷. Presentación clínica de malaria severa son las siguientes:

Malaria cerebral, con comportamiento anormal, alteración de la conciencia, convulsiones, coma u otras anomalías neurológicas. También puede provocar anemia grave

por hemólisis (destrucción de los glóbulos rojos). Además, se puede presentar hemoglobinuria (hemoglobina en la orina) debida a hemólisis, anomalías de la coagulación sanguínea.

Continuando con lo anterior, se puede manifestar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), una reacción inflamatoria en los pulmones que inhibe el intercambio de oxígeno y que puede producirse incluso después de que el recuento de parásitos haya disminuido en respuesta al tratamiento. De la misma forma, tensión arterial baja causada por colapso cardiovascular, lesión renal aguda, hiperparasitemia, cuando más del 5% de los glóbulos rojos están infectados por parásitos de la malaria y acidosis metabólica (acidez excesiva en la sangre y los tejidos), a menudo en asociación con hipoglucemia³⁷.

Según Plewes K et al. el paludismo grave está causado principalmente por *P falciparum*, pero también se observa en infecciones por *P vivax* y *P knowlesi*. Rara vez se observa con otras especies de *Plasmodium*⁴⁰.

La mortalidad por paludismo grave sigue siendo del 10% al 20% a pesar de un tratamiento óptimo, y alcanza el 100% si no se trata. El coma, la disfunción renal y la acidosis predicen de forma independiente la mortalidad tanto en adultos como en niños con *P. falciparum* grave. *P. knowlesi* grave se asocia a hiperparasitemia debido a su ciclo eritrocítico de 24 horas, shock, lesión renal aguda (LRA) e insuficiencia respiratoria. *P. vivax* grave se asocia con mayor frecuencia a insuficiencia respiratoria, LRA y anemia grave⁴⁰.

Dicho de otro modo, la malaria tiene dos formas de presentación con base en la clínica del paciente: malaria no complicada y malaria severa o grave. En su forma no complicada los síntomas son muy inespecíficos, siendo la fiebre un ejemplo de ellos. Por otra parte, su forma severa se observa cuando existen complicaciones de infecciones que conllevan a daño orgánico. Cabe destacar que la presentación de los síntomas de la enfermedad inicia cuando los merozoitos son expulsados a sangre periférica.

Tabla 2. Criterio diagnóstico para malaria severa.

Clinical criteria

- Prostration
- Confusion or agitation (with Glasgow Coma Scale [GCS] >11)
- Coma (GCS \leq 11 or Blantyre Coma Scale <3 in children)
- Respiratory distress (acidotic breathing)
- Convulsions
- Shock: prolonged capillary refill time (>2 s), with or without systolic blood pressure <80 mm Hg in adults (<70 in children)
- Pulmonary oedema (should be confirmed radiologically)
- Abnormal bleeding
- Jaundice
- Anuria
- Repeated vomiting

Laboratory criteria

- Haemoglobin <7 g/dL in adults, <5 g/dL in children
- Haemoglobinuria
- Hypoglycaemia (blood glucose <2.2 mmol/L or <40 mg/dL)
- Acidosis (ie, base deficit >8 meq/L or plasma bicarbonate <15 mmol/L or venous plasma lactate >5 mmol/L)
- Acute kidney injury (creatinine >3 mg/dL or urea >20 mmol/L)
- Asexual parasitaemia >10% of infected red blood cells

Fuente: Malaria³⁶

2.2.5 Diagnóstico

Los métodos utilizados actualmente son microscopía óptica (fotis de sangre periférica teñida), pruebas de diagnóstico rápido (RDTs), las anteriores son sondas inmunocromatográficas y reacción en cadena de la polimerasa.

La regla de oro para el diagnóstico de la malaria sigue siendo la microscopía óptica³⁶. Se deben examinar tanto extensiones finas como gruesas. La concentración de eritrocitos en una extensión de gota gruesa es 20-40 veces la de una extensión fina, y se emplea para observar rápidamente un gran número de eritrocitos. La extensión fina permite la identificación de la especie y determina el porcentaje de eritrocitos infectados, y es útil en el seguimiento de la respuesta terapéutica³².

Chiodini P señala que la microscopía presenta grandes ventajas en el diagnóstico del paludismo. En menos de una hora de frotis sanguíneos es posible demostrar las especies presentes, evaluar la parasitemia (esencial en el caso de infecciones por *Plasmodium falciparum* o *P. knowlesi*), distinguir los estadios asexuales de los gametocitos y demostrar la presencia de infección por especies mixtas⁴¹.

El examen de frotis de sangre también proporciona información sobre la morfología de los glóbulos rojos y blancos y un recuento diferencial de glóbulos blancos. El límite de sensibilidad del examen de la prueba de sangre depende de los métodos óptimos de tinción y depende en gran medida del observador⁴¹.

Por su parte, las pruebas de diagnóstico rápido (PDTs) a veces denominadas dipsticks, son dispositivos de flujo lateral que utilizan la inmunocromatografía para detectar antígenos solubles de la malaria⁴¹. En Estados Unidos utilizan el test de la malaria BinaxNOW como prueba para el diagnóstico rápido de la malaria aprobada por la FDA³².

Los principales antígenos diana de las RDT son la proteína 2 rica en histidina (HRP2), un antígeno hidrosoluble producido únicamente por *P. falciparum*; la enzima glucolítica lactato deshidrogenasa plasmódica (pLDH), cuyos isotipos pueden utilizarse para detectar *P. falciparum* o el género *Plasmodium*; u otra enzima glucolítica, la aldolasa plasmódica, utilizada para detectar el género *Plasmodium*⁴¹.


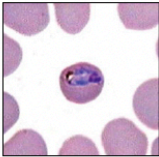
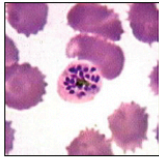
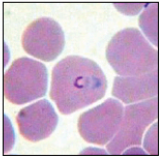
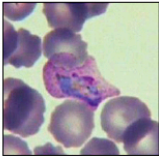
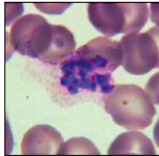
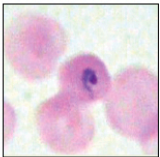
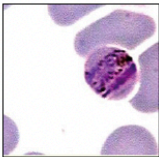
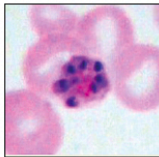
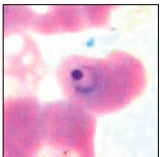
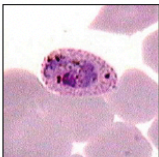
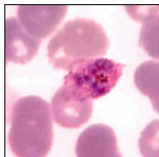
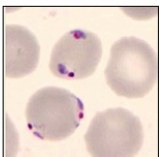
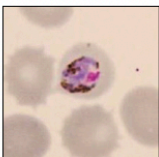
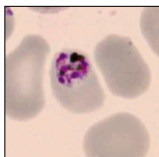
La sensibilidad y especificidad para *P. falciparum* (94-99% y 94-99%, respectivamente) y *P. vivax* (87-93% y 99%, respectivamente) son buenas, pero la sensibilidad para *P. ovale* y *P. malariae* es menor³².

La reacción en cadena de la polimerasa es más sensible que la microscopia, pero es técnicamente más compleja. Se encuentra disponible en algunos laboratorios de referencia, pero el tiempo de retraso en la disponibilidad de los resultados generalmente desaconseja su uso para el diagnóstico de la malaria aguda³².

2.2.6 Diagnóstico Diferencial

Según Shahbodaghi S et al., comenta los posibles diagnósticos diferenciales que se debe de tomar en cuenta antes de llegar a un diagnóstico definitivo, tales como: sepsis bacteriana, chikungunya, dengue, encefalitis japonesa, meningitis, enfermedades oncológicas, neumonía, fiebre tiroidea, fiebre hemorrágica viral, infecciones virales, fiebre amarilla, zika⁴².

Figura 3. Frotis de sangre que muestran el aspecto microscópico de las malarías humanas

Human malaria				
	Rings	Trophozoites	Schizonts	
<i>P falciparum</i>				<ul style="list-style-type: none"> Parasitised red cells (pRBCs) not enlarged RBCs containing mature trophozoites sequestered in deep vessels Total parasite biomass = circulating parasites + sequestered parasites
<i>P vivax</i>				<ul style="list-style-type: none"> Parasites prefer young red cells pRBCs enlarged Trophozoites are amoeboid in shape All stages present in peripheral blood
<i>P malariae</i>				<ul style="list-style-type: none"> Parasites prefer old red cells pRBCs not enlarged Trophozoites tend to have a band shape All stages present in peripheral blood
<i>P ovale</i>				<ul style="list-style-type: none"> pRBCs slightly enlarged and have an oval shape, with tufted ends All stages present in peripheral blood
<i>P knowlesi</i>				<ul style="list-style-type: none"> pRBCs not enlarged Trophozoites, pigment spreads inside cytoplasm; like <i>P malariae</i>, band forms may be seen Multiple invasion and high parasitaemia can be seen like <i>P falciparum</i> All stages present in peripheral blood

Fuente: Malaria³⁶

2.2.7 Manejo

Protocolo de vigilancia para malaria y estrategia nacional para la eliminación y prevención del restablecimiento de la transmisión de la malaria en Costa Rica⁴³ indica los tratamientos que se utiliza para combatir malaria complicada y severa.

2.2.7.1 Tratamiento para malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*

El objetivo del tratamiento de la malaria causada por *P. vivax* es curar la infección tanto en estadios sanguíneos como en estadios hepáticos (lo que se conoce como cura radical), previniendo la agravación de la enfermedad y las recaídas. En estos casos puede utilizarse el tratamiento con Cloroquina como droga de primera elección siempre que no existan antecedentes de resistencia en la región⁴³.

El tratamiento es cloroquina durante 3 días y primaquina durante 14 días, ambos fármacos se administran al mismo tiempo, es decir, la cloroquina con la primaquina durante los primeros 3 días y sólo la primaquina por los restantes 11 días. Para los pacientes con más de 70 kg la dosis de primaquina se debe ajustar por kg de peso. El tratamiento puede ser dado en 7 días duplicando la dosis diaria de primaquina, únicamente en aquellos casos donde exista el riesgo de que no se cumpla el tratamiento supervisado por 14 días⁴³.

Tabla 3. Dosis de tratamiento de cloroquina y primaquina para malaria para niños y adultos.

Droga	Pacientes	Dosis
Cloroquina	Niños y adultos	25 mg/kg dosis total repartidos de la siguiente forma: Dosis inicial: 10 mg/kg 1er día Segunda dosis: 10 mg/kg 2do día Dosis subsiguiente 5 mg/kg 3er día
Primaquina	Niños y adultos	Solo para <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> 0,25 mg/kg/día por 14 días o 0,5 mg/kg/día por 7 días.

Fuente: Protocolo de vigilancia para malaria y estrategia nacional para la eliminación y prevención del restablecimiento de la transmisión de la malaria en Costa Rica⁴³.

La dosis máxima de cloroquina: 1500 mg. (para paciente de 60 kg). En caso de malaria por *P. malariae* y *P. knowlesi*, administrar cloroquina como se mencionó anteriormente sin primaquina⁴³.

Cloroquina base:

Se indica un total de 25mg/kg dividido en tres días. Se inicia con 10mg/kg el primer y segundo día y el tercer día 5mg/kg para completar la dosis total. Debido al riesgo de intoxicación aguda por la cloroquina después de la ingestión de una dosis única de tan solo 1.5-2.0 g, (principal efecto de la sobredosis: toxicidad cardiovascular con hipotensión y arritmias cardíacas que progresan a colapso cardiovascular, convulsiones, insuficiencia cardíaca y respiratoria, y muerte) la OMS recomienda en pacientes con peso superior a 50 Kg, prescribir 600mg base el primer día, seguidos de 600 mg base el segundo día y 300 mg base el tercer día, para una dosis total de 1.500mg base.

En relación con el mecanismo de acción de la cloroquina Cobán C⁴⁴ señala que esta afecta solo a los parásitos en la etapa eritrocítica después de difundirse a través de las membranas del eritrocito y del parásito debido a su pequeño tamaño y caracterización lipofílicas. Se sugieren dos posibilidades:

En primer lugar, la cloroquina se une al ADN y ARN. Estudios tempranos sugirieron que podría inhibir la síntesis de ADN y ARN al unirse a los ácidos nucleicos. [...] Es adecuado pensar que la cloroquina puede interactuar de esta manera con el mecanismo de ADN/ ARN del Plasmodium dentro de los eritrocitos.

Sin embargo, se descubrió que las interacciones entre la cloroquina y el ADN del Plasmodium en el interior del núcleo del parásito requerían concentraciones bastante elevadas del fármaco (a un nivel tóxico que incluso ejerce un efecto inhibitorio incluso sobre el crecimiento de las células huésped), lo cual serían mucho mayores que la concentración necesaria para la eliminación de los parásitos in vivo. Por lo tanto, esta idea se consideró desfavorable.

La segunda es el efecto de la cloroquina, una base débil, en estructuras similares al hemo. Durante el ciclo vital de los parásitos en los eritrocitos, la hemoglobina del huésped

es degradada por las proteasas [...] para satisfacer sus propias necesidades de aminoácidos. El hemo liberado se polimeriza posteriormente en hemozoína, un metabolito cristalino negro y el sello distintivo de los parásitos del género Plasmodium, en un proceso que se desarrolla en la vacuola digestiva (VD) ácida del parásito, similar a los lisosomas, que reside en el interior de los eritrocitos. La similitud estructural entre el hemo (monomérico) y la hemozoína (dimérica) es bien conocida y se conserva a un pH bajo, pero se disocia fácilmente en soluciones alcalinas.

Así, la acumulación de cloroquina, una base débil, en el VD posiblemente previene de manera natural la dinámica de cristalización debido al aumento del pH. En apoyo a esto, estudios recientes han demostrado claramente que la cloroquina se une al hemo, así como a las superficies cristalinas con gran afinidad, bloqueando la formación de hemozoína en cada etapa de la cristalización, lo que permite la toxicidad del hemo libre de los parásitos⁴⁴.

Primaquina base:

Se indica 15mg por día por 14 días a una dosis de 0.25mg/kg o una dosis de 0.50mg/kg por día por 7 días (esta última en función del riesgo-beneficio individual). Al recibir primaquina los pacientes deben ser orientados sobre los posibles riesgos y sobre suspender la medicación en caso de sentirse enfermos, o en caso de que la orina se ponga oscura o negra. [...] Preguntar siempre sobre antecedentes de hemólisis (Dolor de espalda, orina oscura, ictericia, fiebre, mareos, falta de aliento). [...] El curso completo de tratamiento de 14 días debe cumplirse para la prevención completa de la recaída⁴³.

En ningún caso se empleará primaquina en embarazadas, madres lactantes de niños menores de 6 meses o en niños menores de 6 meses. Personas con deficiencia de G -6PD se debe adecuar la dosis a 0.75mg/kg una vez a la semana durante 8 semanas, ya que el déficit de G6PD puede asociarse a toxicidad grave ante la administración de dicho fármaco, con la posibilidad de desarrollar una anemia hemolítica.

Si no se administra concomitantemente primaquina como tratamiento curativo radical, pueden comenzar a ocurrir recaídas a partir de las 5-7 semanas posteriores al tratamiento, esto debido a que los niveles residuales de cloroquina deben suprimir la primera

recaída de cepas tropicales de *P. vivax* (las cuales pueden aparecer tres semanas después del inicio del episodio primario) pero no los episodios de recaídas que pueden ocurrir después⁴³.

Según el mecanismo de acción de la primaquina Jiménez D menciona

La primaquina es el único fármaco en uso para la erradicación de los hipnozoítos, fase hepática del paludismo, y en combinación con un agente esquizonticida constituye el tratamiento de elección para la erradicación de la enfermedad causada por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*.

Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se piensa que los productos del metabolismo hepático del fármaco son capaces de producir un daño oxidativo importante en el parásito⁴⁵.

2.2.7.2 Tratamiento de las recaídas en malaria por *P. vivax*

La primera recaída recibe el mismo tratamiento que la primera infección. La segunda recaída recibe doble dosis de primaquina, una vez realizado el test de G6PD.

Primera recaída:

- Cloroquina base: 10 mg /kg el primer día y el segundo y 5mg el tercer día.
- Primaquina base: 0.25 mg/kg por día por 14 días. Dosis máxima 15 mg por día.

Segunda recaída:

- Cloroquina base: 10 mg /kg el primer día y el segundo y 5 mg el tercer día.
- Primaquina base: 0.5 mg/kg por día por 14 días una vez realizado el test de G6PD. Si el test no es posible de realizar, se da dosis máxima de 15 mg por día, debiéndose extender a 28 días el tratamiento.

2.2.7.3 Tratamiento para Malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*

Estos casos se deben abordar de la siguiente manera:

Cloroquina base: 10 mg /kg el primer día y el segundo y 5mg el tercer día.

Primaquina base: 0.75 mg/kg como dosis única en el día 1. Dosis máxima 30 mg.

En caso de que se evidencie un aumento en la parasitemia en el día 2 del tratamiento, de acuerdo con el seguimiento de laboratorio por Gota Gruesa o bien sean casos provenientes de áreas endémicas, donde se ha visto resistencia a la cloroquina, serán tratados del siguiente modo:

Tabla 4. Tratamiento detallado para niños y adultos para infecciones no complicadas Plasmodium falciparum resistente a la cloroquina. Vía oral

Droga	Pacientes	Dosis
<u>Artemeter-Lumefantrina</u>	Niños y adultos	5-24 mg/kg/día de artemeter y de 29-114 mg/kg/día de lumefantrina vo durante 3 días, dividida en dos tomas diarias
Primaquina	Niños y adultos	0,75 mg/kg/día v dosis única en el primer día de inicio de tratamiento

Fuente: Protocolo de vigilancia para malaria y estrategia nacional para la eliminación y prevención del restablecimiento de la transmisión de la malaria en Costa Rica⁴³.

Dosis máxima de primaquina, independientemente del peso, es de 30mg. La segunda dosis Artemeter + Lumefantrina se debe suministrar dentro de las 8 horas siguientes a la primera dosis y luego continuar con una dosis cada 12 horas.

La cantidad de miligramos que contiene las tabletas de los medicamentos son: Artemeter 20mg + Lumefantrina 120mg, y de primaquina 5mg y 15 mg⁴³.

2.2.7.4 Tratamiento de malaria no complicada por infección mixta por Plasmodium falciparum y P. vivax

Se tratarán como P. falciparum con sensibilidad correspondiente con el agregado de primaquina para efecto sobre hipnozoitos durante 14 días⁴³.

2.2.7.5 Tratamiento de malaria complicada por *P. vivax*, *P. falciparum* resistente o sensible a cloroquina o infección mixta

La malaria o paludismo con presentación grave es una emergencia que obliga a iniciar tratamiento de inmediato, con Artesunato EV. Tener en cuenta que la administración intravenosa IV rápida de Artesunato puede producir reacciones adversas súbitas y graves, por lo que se recomienda una velocidad de infusión no menor a 3-4 ml/min, bajo monitoreo clínico. La administración parenteral hasta completar el tratamiento dependerá de la tolerancia a la vía oral y evolución clínica y parasitológica del paciente.

Posología:

- Niños menores de 20 kg: 3 mg/kg/dosis.
- Niños de 20 kg y más y adultos: 2,4 mg/kg/dosis.

Para los pacientes de más de 25 kg, un segundo frasco debe ser preparado para administrar el volumen necesario, un tercer frasco para pacientes de más de 50 kg y un cuarto frasco para pacientes de más de 76 kg.

Intravenoso (IV): inyecte lentamente de 3- 4 ml por minuto

Intramuscular (IM): inyecte lentamente. divida dosis superiores a ml en lugares diferentes. Se debe colocar en la cara anterior externa del muslo, no en el glúteo.

Iniciar con tres dosis parenterales hasta que el paciente pueda incorporar la vía oral

- Día 1: Dosis 1 hora 0. Dosis 2 hora 12 post primera dosis.
- Día 2: Dosis 3: 24 horas después de la primera dosis.

Prepare una solución nueva para cada administración. Descarte cualquier resto de solución no usada.

Si el paciente no puede tolerar el medicamento por vía oral continuar con la vía parenteral cada 24 horas hasta que tenga tolerancia, por un máximo de 7 días o hasta que haya tolerancia oral.

Si el paciente tolera la vía oral administrar terapia combinada con vía oral con la terapia completa con:

En casos de *P. falciparum*: Artemeter + Lumefantrina por tres (3) días más Primaquina a razón de 0,75 mg/kg de peso corporal en dosis única.

En caso de *P. vivax*: Cloroquina 25mg/kg de peso corporal dosis total (repartidos en 3 días) más Primaquina a razón de 0,25 mg/kg de peso corporal diariamente durante catorce (14) días, para una dosis total 3,5 mg/kg de peso corporal.

Cuando se trate de una infección mixta a *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* se indica: Cloroquina según sensibilidad o bien Artemeter + Lumefantrina por tres (3) días más Primaquina a razón de 0,25 mg/kg de peso corporal por catorce (14) días⁴³.

2.2.7.6 Manejo de las complicaciones asociadas a malaria grave

Coma: Descartar causas metabólicas, corregir hipoglucemia, meningitis bacteriana asegurar la vía aérea: intubación orotraqueal si es necesario.

Hipertermia: Iniciar medios físicos y paracetamol por SNG.

Convulsiones: Asegurar la vía aérea, identificar y corregir la hipoglucemia, iniciar tratamiento específico parenteral con Lorazepam, midazolam o diazepam.

Hipoglucemia: Niveles menos de 40 mg/dl; corregir con glucosa por vía parenteral: glucosa intravenosa dosis inicial de 25 a 50 ml de glucosa al 50%, seguida de una infusión de glucosa al 10% tanto tiempo como fuera necesario hasta que apareciera hiperglucemia leve o persistente. En algunos pacientes es necesario suplementar la perfusión de glucosa al 10% con bolos intermitentes de glucosa al 50%.

Anemia severa: Corregir con la transfusión de sangre.

Edema agudo de pulmón: Asegurar la vía aérea, manejo del edema agudo de pulmón si es necesario para soporte hemodinámico, realizar intubación orotraqueal y utilizar presión positiva.

Insuficiencia renal: Corregir causas de IRA prerrenal; restablecer balance hídrico y determinar sodio, si se confirma falla renal iniciar diálisis.

Sangrado agudo/ coagulopatía: Corregir con crioprecipitados y vitamina; transfundir hemoderivados de ser necesario.

Acidosis metabólica: Corregir la acidosis metabólica, hipovolemia, hipoglucemia, tratar la sepsis y en el contexto de IRA iniciar hemodiafiltración/hemodiálisis.

Choque hemodinámico. Sospecha de sepsis oculta: tomar muestra de hemocultivos. Iniciar esquema antibiótico de amplio espectro; expandir y definir la necesidad de inotrópicos; corrección del medio interno⁴³.

2.2.7.7 Vigilancia terapéutica:

El seguimiento del paciente consiste en la evaluación clínica y de laboratorio parasitológico (gota gruesa y frotis), para cuantificar parasitemia se debe realizar para todas las especies parasitarias que infectan al hombre. Se busca obtener la reducción del parasitemia basal al menos de 25% o menos al tercer día de tratamiento⁴³. Lo anterior se consigue de la siguiente forma:

Se debe asegurar un tratamiento supervisado.

Se debe asegurar que el paciente complete la dosis de Primaquina (tratamiento radical).

Todos los pacientes deben ser controlados hasta el último día de seguimiento recomendado según especie.

El seguimiento para *P. vivax* y *P. ovale* incluye controles los días 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 y luego, mensualmente hasta seis a doce meses de realizado el tratamiento radical, de modo de descartar recaídas. Los días 1, 2 y 28 son imprescindibles.

El seguimiento recomendado para *P. falciparum* y *P. malariae* es en los días 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 si se utilizaron drogas de vida media corta (Artemeter + Lumefantrina). Tener en cuenta que el día 3 es el último día de tratamiento.

Si presenta fiebre u otra manifestación clínica amerita una evaluación clínica y parasitológica extra.

Si el paciente no asiste al último control, se deben instrumentar todos los recursos disponibles para localizarlo.

Si presenta una recrudescencia o fallo terapéutico a medicación de primera línea (parasitemia por la misma especie durante el seguimiento) se le debe prescribir el tratamiento y realizar un estricto seguimiento hasta alcanzar la cura⁴³.

2.2.8 Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se clasifica en tres tipos:

Fracaso terapéutico temprano: Signos de peligro de malaria o malaria grave en los días 1, 2 o 3 en presencia de parasitemia; mayor parasitemia en el día 2 que en el día 0, independientemente de la temperatura axilar; parasitemia en el día 3 con temperatura axilar \geq a 37,5 °C; y parasitemia en el día 3 con recuento \geq 25% con respecto al día 0.

Fracaso clínico tardío: Signos de peligro de malaria o malaria grave en presencia de parasitemia entre el día 4 y el 28, o si persisten al día 42 en aquellos pacientes que no cumplieron ninguno de los criterios del fracaso terapéutico temprano. Presencia de parasitemia entre el día 4 y el 28 o si persiste al día 42 con temperatura axilar \geq 37,5 °C en pacientes que no cumplieron ninguno de los criterios del fracaso terapéutico temprano.

Fracaso parasitológico tardío: Presencia de parasitemia entre el día 7 y el 28 (o el día 42) con temperatura axilar $< 37,5$ °C en pacientes que no cumplieron ninguno de los criterios del fracaso terapéutico temprano o del fracaso clínico tardío.

Respuesta clínica y parasitología adecuada: Ausencia de parasitemia en el día 28 (o el día 42), independientemente de la temperatura axilar, en pacientes que no cumplieron ninguno de los criterios del fracaso terapéutico temprano, el fracaso clínico tardío o el fracaso parasitológico tardío⁴³.

2.2.9 Factores predisponentes y factores protectores

Existen factores predisponentes a contraer la malaria, entre ellos están factores genéticos: Anemia falciforme, grupo sanguíneo B, y factores adquiridos: Embarazo y puerperio precoz, malnutrición-, VIH, hipoesplenismo.

Del mismo modo, se conocen factores protectores, los cuales son de causa genética, tales como: Hemoglobina AS (drepanocitosis), hemoglobina C, talasemia, glicoforinas A y B, grupo sanguíneo O³⁶.

2.3 Prácticas de prevención

Según la norma de malaria³¹ el propósito de las medidas contra la malaria en la etapa de eliminación de focos es: lograr una interrupción sostenible de la transmisión de la malaria, eliminar el parásito en el humano, e impedir el re - establecimiento de la malaria de la misma zona, del mismo país o del extranjero.

De acuerdo con la OMS en su Guidelines for malaria vector control⁴⁶ menciona intervenciones básicas, estas se aplican en todas las poblaciones de riesgo por malaria, se establecen dos intervenciones: mosquiteros tratados con insecticida y fumigación de interiores con efecto residual, las cuales se explican a continuación:

2.3.1 Control del vector

2.3.1.1 Intervenciones básicas

2.3.1.1.1 Mosquiteros tratados con insecticida (MTI)

Los mosquiteros tratados con insecticida repelen, incapacitan o matan a los mosquitos que entran en contacto con el insecticida del material del mosquitero⁴⁶. Los insecticidas que se utilizan para tratar los mosquiteros matan a los mosquitos, así como a otros insectos [...], reduciendo el número de los que entran en la casa e intentan alimentarse de las personas que están dentro. Además, si se consigue una alta cobertura comunitaria, se reducirá el número de mosquitos, así como su duración de vida⁴⁷.

Las redes de los mosquiteros pueden variar en tamaño, forma, color, material y estado del tratamiento insecticida. La mayoría son de poliéster, polietileno o polipropileno⁴⁷. En la actualidad, la OMS recomienda dos clases principales de mosquiteros tratados con insecticida:

Mosquiteros sólo con piretroides, incluidos los mosquiteros insecticidas de larga duración (LLIN): Esta clase de producto abarca tanto los mosquiteros tratados convencionalmente que se basan en el retratamiento periódico de los mosquiteros por inmersión en una formulación insecticida, como los mosquiteros tratados en fábrica fabricados con material de red con insecticida incorporado o ligado alrededor de las fibras. Los LLIN se definen por conservar su actividad biológica efectiva durante al menos 20 lavados estándar de la OMS en condiciones de laboratorio y tres años de uso recomendado en condiciones de campo.

Red piretroide-PBO: Esta clase de producto contiene tanto un insecticida piretroide como el sinergista butóxido de piperonilo (PBO). Los mosquiteros tratados con insecticida son más eficaces cuando los mosquitos vectores del paludismo pican sobre todo por la noche, después de que la gente se haya retirado a dormir bajo sus mosquiteros. El PBO actúa inhibiendo ciertas enzimas metabólicas (por ejemplo, oxidasas de función mixta) dentro del mosquito que detoxifican o secuestran los insecticidas antes de que puedan tener un efecto tóxico en el mosquito.

Se debe aconsejar a los receptores de los mosquiteros tratados con insecticida (mediante estrategias de comunicación adecuadas) sigan utilizándolos una vez transcurridos los tres años previstos de vida útil del mosquitero, independientemente de su estado, hasta que se disponga de un mosquitero de sustitución⁴⁶.

2.3.1.1.2 Rociado residual intradomiciliario (RRI)

Con respecto a la OMS en su Manual de operaciones de rociado residual intradomiciliario (RRI) para controlar y eliminar la transmisión del paludismo, alude que:

El RRI consiste en la aplicación de insecticidas de larga duración con acción residual en las superficies en las que puedan reposar los vectores del paludismo, tales como paredes internas, aleros y techos de las casas u otras estructuras (entre ellas las que albergan animales domésticos), en las cuales los vectores puedan entrar en contacto con el insecticida.

Cuando se lleva a cabo correctamente, el RRI es una intervención potente para reducir rápidamente la densidad de mosquitos vectores adultos [...] y longevidad del vector, [...] contribuyendo así a reducir la transmisión del paludismo.⁴⁸.

El RRI se utiliza con el aumento de las poblaciones de vectores justo antes del inicio de la temporada de máxima transmisión. De esta forma, se establecen depósitos frescos de insecticida durante los periodos de mayor densidad de mosquitos. [...] preferiblemente se eligen zonas que pueden protegerse con una sola ronda de RRI al año⁴⁸.

Rociado residual intradomiciliario se considera una intervención adecuada cuando: la mayor parte de la población vectorial se alimenta y reposa en el interior de las viviendas, los vectores son susceptibles al insecticida utilizado.

Además, las características de la transmisión del paludismo permiten proteger a la población con una o dos rondas anuales de RRI, la mayoría de las estructuras son aptas para el rociado, las estructuras no están dispersas en una zona muy extensa, lo que generaría grandes costos de transporte⁴⁸.

En cuanto a Manual for monitoring insecticide resistance in mosquito vectors and selecting appropriate interventions, en la actualidad la OMS precalifica nueve clases de

insecticidas químicos para su uso en salud pública: piretroides, carbamatos, organofosforados, organoclorados, neonicotinoides, pirroles, buten-olidos, imitadores de hormonas juveniles y espinosinas⁴⁹.

Basándose en lo anterior, los mosquiteros tratados con insecticidas han utilizado exclusivamente piretroides; los piretroides, carbamatos, organofosforados y organoclorados se han utilizado ampliamente para el rociado residual intradomiciliario; los organofosforados, los imitadores de hormonas juveniles y las espinosinas se han utilizado para los larvicidas; y los piretroides y organofosforados se han utilizado para la fumigación espacial⁴⁹.

Asimismo, los neonicotinoides y butenólidos se utilizan en productos de control de vectores precalificados por la OMS desde 2017. Se trata de productos RRI que contienen un neonicotinoide (clotianidina sola o en mezcla con un piretroide), y productos de pulverización espacial con una mezcla de piretroide y un neonicotinoide (imidacloprid) o un butenólido (flupiradifurona)⁴⁹.

Por otro lado, los MTI que contienen un pirrol (clorfenapir) o un imitador de la hormona juvenil (piriproxifeno) en combinación con un piretroide fueron precalificados en 2018 y 2019, respectivamente, aunque las recomendaciones de la OMS para su despliegue en el control de vectores están pendientes hasta que se haya demostrado el impacto epidemiológico⁴⁹.

En relación con la selección de insecticidas utilizados en el RRI, suelen actuar por contacto y clasificarse en función de que tengan o no efecto residual. Los insecticidas de contacto con efecto residual son productos químicos orgánicos estables que durante un periodo determinado (por lo general, varios meses) mantienen su efecto tóxico para los insectos que se posan o caminan sobre la superficie aplicada. En cambio, los insecticidas que no tienen efecto residual se pueden utilizar para la fumigación espacial, pues se degradan rápidamente y no persisten en el medio ambiente⁴⁸.

Los insecticidas recomendados por la OMS para rociado residual intradomiciliario se dividen en cuatro clases, las cuales son:

- Organofosforados: malatión, fenitrotión, pirimifos-metilo.
- Carbamatos: bendiocarb, propoxur.
- Organoclorados: DDT.
- Piretroides: alfacipermetrina, deltametrina, lambdacialotrina, etofenprox, bifentrina, ciflutrina.

El periodo mínimo que debe durar el efecto residual de los insecticidas disponibles en la actualidad es de 2 a 6 meses. Hay varias formulaciones para prolongar su efecto en diferentes superficies⁴⁸.

La formulación de los insecticidas utilizados para RRI debe adaptarse a la superficie donde se aplican. Una formulación es una mezcla de un principio activo (p.a.) con un ingrediente inerte sin efecto plaguicida. Todos los insecticidas de acción residual son tóxicos para la mayoría de los insectos a dosis muy bajas.

Los insecticidas de acción residual para el rociado se formulan generalmente como: polvos humectables o dispersables en agua, concentrados emulsionables; concentrados en suspensión; gránulos dispersables en agua; suspensiones en cápsulas.

Los polvos humectables son las formulaciones más utilizadas para el RRI en las zonas rurales donde las superficies de las viviendas tradicionales sobre las que se aplica el insecticida (por ejemplo, muros de barro y paja) son porosas. En cambio, en los edificios modernos, cuyas superficies están pintadas y son impermeables, se emplean concentrados emulsionables o concentrados en suspensión, porque no dejan manchas.

Los polvos humectables, los gránulos dispersables en agua y las suspensiones en cápsulas tienen un efecto residual más prolongado, excepto cuando se aplican sobre superficies no absorbentes, en las que los tres tipos de formulaciones tienen la misma eficacia y persistencia⁴⁸.

Ahora bien, conforme al tipo de superficie la mayoría de los insecticidas persisten más tiempo en la madera y la paja que en el barro. Las superficies de barro, los bloques de

cemento, el hormigón y los ladrillos absorben los insecticidas, y algunos tipos de barro pueden descomponerlos químicamente. La eficacia residual de los insecticidas en las superficies absorbentes es de un 10% a un 20% más baja que en las superficies no absorbentes. Por tanto, es importante utilizar la concentración correcta de la dosis recomendada en las superficies no absorbentes⁴⁸.

Por su parte, los insecticidas utilizados en salud pública recomendados por la OMS para rociado residual intradomiciliario contra los vectores de la malaria se ejemplifican en la siguiente tabla:

Tabla 5. Insecticidas recomendados por la OMS para el RRI contra los vectores del paludismo

COMPUESTOS Y FORMULACIONES DE INSECTICIDAS	CLASE	DOSIS DEL PRINCIPIO ACTIVO (g/m ²)	MECANISMO DE ACCIÓN	DURACIÓN DE LA ACCIÓN EFICAZ (MESES)
DDT (polvo humectable)	Organoclorados	1-2	Contacto	> 6
Malatión (polvo humectable)	Organofosforados	2	Contacto	2-3
Fenitrotión (polvo humectable)	Organofosforados	2	Contacto y por el aire	3-6
Pirimifos-metil (polvo humectable, concentrado emulsionable)	Organofosforados	1-2	Contacto y por el aire	2-3
Pirimifos-metil (suspensión en cápsulas)	Organofosforados	1	Contacto y por el aire	4-6
Bendiocarb (polvo humectable)	Carbamatos	0,1-0,4	Contacto y por el aire	2-6
Propoxur (polvo humectable)	Carbamatos	1-2	Contacto y por el aire	3-6
Alfacipermetrina (polvo humectable, concentrado en suspensión)	Piretroides	0,02-0,03	Contacto	4-6
Alfacipermetrina (gránulos dispersables en agua envasados en bolsas hidrosolubles)	Piretroides	0,02-0,03	Contacto	< 4
Bifentrina (polvo humectable)	Piretroides	0,025-0,050	Contacto	3-6
Ciflutrina (polvo humectable)	Piretroides	0,02-0,05	Contacto	3-6
Deltametrina (polvo humectable, gránulos dispersables en agua)	Piretroides	0,020-0,025	Contacto	3-6
Deltametrina (concentrado en suspensión con polímero)	Piretroides	0,020-0,025	Contacto	3-6
Etofenprox (polvo humectable, gránulos dispersables en agua)	Piretroides	0,1-0,3	Contacto	3-6
Lambdacialotrina (polvo humectable, suspensión en cápsulas)	Piretroides	0,02-0,03	Contacto	3-6

Fuente: Manual de operaciones de rociado residual intradomiciliario (RRI) para controlar y eliminar la transmisión del paludismo⁴⁸.

En lo que respecta a los métodos de detección de mecanismos de resistencia se conocen cuatro, de los cuales los dos tipos principales son: la resistencia metabólica y la resistencia del sitio diana. Mientras que existen otros mecanismos menos estudiados llamados: resistencia cuticular y los cambios en el comportamiento del vector. Los cuatro mecanismos de resistencia se detallan a continuación:

Resistencia metabólica: Se debe a cambios en los sistemas enzimáticos del mosquito que provocan una desintoxicación del insecticida más rápida de lo normal. La desintoxicación impide que el insecticida llegue al lugar de acción previsto dentro del mosquito o lo protege de los productos metabólicos secundarios tóxicos.

En el caso de los vectores de la malaria, se cree que tres sistemas enzimáticos son importantes metabolizadores de los insecticidas: esterasas, citocromo P450 y glutatión S-transferasas.

Resistencia del sitio diana: Se produce cuando el receptor de la proteína que el insecticida está diseñado para atacar se ve alterado por una mutación. Cuando esto ocurre, el insecticida ya no puede unirse eficazmente a la zona diana del receptor, por lo que el insecto no se ve afectado o se ve menos afectado por el insecticida. Se ejemplifica algunos insecticidas:

En el caso del DDT y los piretroides, las mutaciones se producen en el receptor del canal de sodio, lo que confiere "resistencia a la destrucción" (mediada por los genes *kdr*).

En el caso de los organofosforados y los carbamatos, las mutaciones se producen en la proteína acetilcolinesterasa (un neurotransmisor), lo que confiere resistencia al ace-1.

Resistencia cuticular: Es una reducción en la absorción de insecticida por parte de un mosquito debido a un engrosamiento o alteración en la composición de su cutícula.

Resistencia Conductual: Es una modificación del comportamiento de los mosquitos que mejora la evitación de los insecticidas o reduce el contacto con ellos. No se conocen bien las bases genéticas de la resistencia del comportamiento de los mosquitos⁴⁹.

2.3.1.2 Intervenciones complementarias

2.3.1.2.1 Control de las fuentes de larvas

El control de fuentes de larvas se refiere al control de hábitats acuáticos (masas de agua) que son hábitats potenciales de larvas de mosquitos con el fin de evitar la finalización del desarrollo de las fases inmaduras (huevos, larvas y pupas) y, por tanto, la producción de mosquitos adultos. Existen cuatro tipos de control de las fuentes de larvas:

Modificación del hábitat: una alteración permanente del medio ambiente, por ejemplo, la recuperación de tierras.

Manipulación del hábitat: una actividad recurrente, por ejemplo, la limpieza de los cursos de agua.

Larvicida: aplicación periódica de insecticidas biológicos o químicos en las masas de agua.

Control biológico: introducción de depredadores naturales en las masas de agua⁴⁶.

Por lo general, el larvicida será más eficaz en zonas donde los hábitats larvarios son escasos, fijos y localizables, y probablemente menos factible en zonas donde los hábitats acuáticos son abundantes, dispersos y variables. Los siguientes entornos son potencialmente los más adecuados para la aplicación de larvicidas como medida complementaria aplicada junto con las intervenciones básicas:

Zonas urbanas: Donde los lugares de cría son relativamente escasos, fijos y localizables en relación con las viviendas.

Regiones áridas: Donde los hábitats larvarios pueden ser escasos y fijos durante gran parte del año⁴⁶.

2.3.1.3 Medidas de protección personal

2.3.1.3.1 Repelentes tópicos, ropa tratada con insecticidas y repelentes espaciales/aéreos:

Los repelentes tópicos, la ropa tratada con insecticidas y los repelentes espaciales/aéreos se han propuesto como posibles métodos de prevención del paludismo en zonas donde los mosquitos vectores pican o descansan al aire libre, o sobre todo a primera hora de la tarde o de la mañana, cuando la gente no está dentro de las viviendas.

Además, se han propuesto para grupos de población específicos, como los que viven o trabajan lejos de viviendas permanentes (por ejemplo, migrantes, refugiados, desplazados internos, personal militar) o los que trabajan al aire libre por la noche⁴⁶.

Repelentes tópicos:

No se recomienda el uso de repelentes tópicos para la prevención del paludismo como intervención con valor para la salud pública; sin embargo, los repelentes tópicos pueden ser beneficiosos como intervención para proporcionar protección personal contra el paludismo.

Ropa tratada con insecticidas:

Existen pruebas de baja certeza de que la ropa tratada con insecticida puede tener una eficacia protectora frente a los casos de *P. falciparum* y *P. vivax*, al menos en determinadas poblaciones específicas (refugiados, personal militar y otras personas dedicadas a ocupaciones que les suponen un alto riesgo).

Repelentes espaciales/aéreos:

Existen pruebas muy poco fiables de que los repelentes espaciales o aerotransportados puedan tener una eficacia protectora contra la parasitemia palúdica. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre el uso de repelentes espaciales o aéreos en la prevención y el control de la malaria hasta que se hayan realizado más estudios que evalúen los resultados epidemiológicos de la malaria⁴⁶.

2.3.1.4 Otras intervenciones

2.3.1.4.1 Fumigación espacial

La fumigación espacial se refiere a la liberación de insecticidas de acción rápida en el aire en forma de humo o de finas gotas como método para reducir el número de mosquitos adultos en las viviendas y también en el exterior.

Los métodos de aplicación incluyen la nebulización térmica; la distribución de aerosoles fríos mediante pulverizadores manuales o de mochila, vehículos terrestres o medios aéreos; y la pulverización repetitiva mediante dos o más pulverizaciones en rápida sucesión⁴⁶.

La revisión de las pruebas indica que se desconoce si la fumigación espacial reduce la incidencia de la malaria. Sin embargo, la fumigación espacial se utiliza a menudo en respuesta a brotes de enfermedades transmitidas por mosquitos⁴⁶.

2.3.1.4.2 Mejoras en la vivienda

Cerrar los aleros abiertos, proteger puertas y ventanas con mosquiteras o mosquiteros y tapar agujeros y grietas en paredes y techos reduce los puntos de entrada de los mosquitos en las casas. Junto con los techos metálicos, los techos y las paredes interiores acabadas, estas modificaciones pueden reducir la transmisión de la malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores⁴⁶.

Una revisión reciente indica que la calidad de la vivienda es un factor de riesgo importante para la infección por paludismo en todo el espectro de endemicidad del paludismo en el África subsahariana. Sin embargo, todavía se necesitan recomendaciones específicas basadas en pruebas sobre la vivienda y las enfermedades transmitidas por vectores⁴⁶.

En otras palabras, existen múltiples prácticas de prevención con respecto al control del vector, de las cuales se encuentran: intervenciones básicas, complementarias, medidas de protección personal, entre otras.

En relación con la intervención básica, la más utilizada son los mosquiteros tratados con insecticidas, siendo los piretroides el insecticida químico más utilizado para este tipo de

intervención básica. Asimismo, es de utilidad el rociado residual intradomiciliario, el cual se caracteriza por reducir rápidamente la densidad de mosquitos vectores adultos y longevidad del vector.

Del mismo modo, hay que tomar en cuenta que las intervenciones complementarias como control de fuentes de larvas se utilizan en lugares específicos, siendo los hábitats escasos y localizados de agua los más adecuados para dicho control. Para aplicar este tipo de intervención las zonas más beneficiadas son las urbanas y áridas.

Por su parte, es importante recalcar que las medidas de protección personal como repelente, ropa tratada con insecticida, repelentes espaciales, no se consideran prácticas de prevención, sino que es un método de intervención para protección personal, estas pueden traer beneficios a cierto grupo de población, tales como: migrantes, refugiados, desplazados internos, personal militar.

Por último, existen también la fumigación espacial y mejoras en las viviendas, donde en la primera existen escasas pruebas de la eficacia de la intervención, y la segunda se dice que la mala calidad de las viviendas es un factor de riesgo para la infección por malaria, aunque todavía faltan pruebas sobre las viviendas.

2.3.2 Quimio protección y quimio prevención

2.3.2.1 Quimio protección

La quimioprofilaxis describe el uso de medicamentos (administrados en dosis profilácticas) para proteger temporalmente a los sujetos que entran en una zona de alta endemividad²³.

No existe un medicamento ideal para la profilaxis. La quimioprofilaxis se limita a los viajeros, los grupos especiales (por ejemplo, los ejércitos). Además, se ha descrito que tomar profilaxis reduce la mortalidad incluso si no logra prevenir la enfermedad pues disminuye la parasitemia y, por lo tanto, el riesgo de contraer una infección grave o mortal por malaria⁴³.

Tabla 6. Agente antimalárico utilizable como profilaxis

Fármaco	Doxiciclina
Dosis	100 mg
Posología	Diaria
Inicio	1-2 días
Fin	4 semanas
Embarazo	No
Lactancia	No
Niños	No menores de 8 años
Dosis pediátrica	2mg/kg hasta máximo 100mg.
Efectos adversos	Fototoxicidad, candidiasis
Contraindicaciones	Insuficiencia hepática
Observaciones	Tomar con abundante líquido

Fuente: Protocolo de vigilancia para malaria y estrategia nacional para la eliminación y prevención del restablecimiento de la transmisión de la malaria en Costa Rica⁴³.

2.3.2.2 Quimio prevención

Se utiliza a menudo en el contexto de la malaria estacional, describe el uso de medicamentos con eficacia demostrada que se administran regularmente a grandes poblaciones en dosis de tratamiento completas (ya que algunos de los individuos tratados serán portadores asintomáticos)²³.

En cuanto a la OMS en Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) with sulfadoxine–pyrimethamine plus amodiaquine in children afirma que,

El SMC, antes conocido como "tratamiento preventivo intermitente de la malaria en niños", se define como "la administración intermitente de ciclos completos de tratamiento con un medicamento antipalúdico durante la temporada de la malaria para prevenir la enfermedad, con el objetivo de mantener concentraciones terapéuticas de fármacos antipalúdicos en la sangre durante el periodo de mayor riesgo de malaria".

Debe administrarse a niños de 3 a 59 meses a intervalos de un mes (ciclo de SMC) hasta un máximo de cuatro ciclos en un año. La SMC con sulfadoxina - pirimetamina (SP) +

amodiaquina (AQ) proporciona un alto grado de protección durante un máximo de 4 semanas, y la protección disminuye rápidamente a partir de entonces⁵⁰.

El esquema de dosificación recomendado por edad es:

Lactantes de 3 a 11 meses: la mitad de un comprimido de 153mg de AQ base administrado una vez al día durante 3 días y una monodosis de medio comprimido de 500/25mg de SP, y *niños de 12-59 meses:* un comprimido entero de 153mg de AQ base administrado una vez al día durante 3 días y una monodosis de un comprimido entero de 500/25mg de SP. La dosis única de SP se administra sólo el primer día, al mismo tiempo que la primera dosis de AQ⁵⁰.

Siguiendo con los fármacos mencionados anteriormente utilizados para SMC, ambos son bien tolerados y seguros en dosis adecuadas. La SP se utiliza actualmente para el tratamiento preventivo intermitente de la malaria durante el embarazo y la infancia. [...] Pueden producirse efectos secundarios leves, de los cuales el más común son los vómitos asociados a la ingesta de AQ. Los efectos secundarios graves incluyen reacciones cutáneas severas y discrasia sanguínea, pero son poco frecuentes⁵⁰.

Estos fármacos están contraindicados en un niño con una enfermedad febril aguda o a niños gravemente enfermos incapaces de tomar medicación oral, un niño HIV positivo que recibe profilaxis con cotrimoxazol, un niño que haya recibido una dosis de SP o de AQ durante el último mes, y un niño alérgico a SP o AQ. Las infecciones palúdicas intercurrentes que se produzcan durante la administración de SMC no deben tratarse con regímenes farmacológicos que contengan SP o AQ⁵⁰.

Según estudios realizados por la OMS en zonas de alta transmisión estacional de la malaria entre el 2002 y 2011, indican que el SMC con SP + AQ administrado mensualmente durante un máximo de 4 meses durante la temporada de transmisión de la malaria en niños de 3 a 59 meses de edad: previene aproximadamente el 75% de todos los episodios de paludismo, también previene aproximadamente el 75% de los episodios graves de paludismo, asimismo puede disminuir la mortalidad infantil en aproximadamente 1 de cada 1000.

Además, puede reducir la incidencia de anemia moderadamente grave, no provoca un aumento de los casos clínicos de paludismo en la siguiente temporada de transmisión del paludismo tras 1 año de SMC, aunque aún no se han evaluado las consecuencias de aplicar el SMC durante varios años⁵⁰.

2.3.3 Vacunas

De acuerdo con la OMS en su documento de vacuna antipalúdica, plantea que:

La vacuna RTS, S/AS01 es la primera y por el momento la única vacuna antipalúdica recomendada por la OMS. Dos productos candidatos a vacuna están próximos a la fase avanzada de evaluación clínica: la vacuna R21/MatrixM dirigida contra la proteína PfCSP y la vacuna PfSPZ a base de esporozoítos enteros atenuados.

Otros productos candidatos tienen como diana otros estadios del ciclo vital del parásito palúdico: el candidato a vacuna Rh5 reconoce el estadio sanguíneo y los candidatos a vacunas Pfs25 y Pfs230 van dirigidos contra los antígenos de la fase sexual para impedir la transmisión del ser humano al mosquito⁵¹.

La RTS, S/AS01 es una vacuna compuesta por una proteína recombinante del estado preeritrocitario producida a partir del antígeno recombinante RTS, S. Contiene el polipéptido híbrido RTS, en el cual las regiones de la proteína del circumsporozoíto de *P. falciparum* que inducen una respuesta inmunitaria humoral (región R) y celular (región T) están unidas covalentemente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (S), formando partículas RTS,S.

La vacuna, que contiene 25 µg de RTS, S, se formula con el sistema adyuvante AS01. Este sistema está compuesto por dos moléculas inmunomoduladoras, el 3-O-desacil-f4-monofosforil-lípido-A y una saponina extraída de la corteza del árbol Quillaja saponaria (QS21), junto con liposomas⁵¹.

La OMS aconseja que la primera dosis de la vacuna se administre a partir del quinto mes de vida. El intervalo mínimo entre las dosis debe ser al menos de cuatro semanas. Debe

administrarse una serie de primo vacunación de tres dosis, seguida de la cuarta dosis entre 12 y 18 meses después de la tercera para alargar la duración de la protección⁵¹.

La vacuna RTS, S/AS01 se puede administrar simultáneamente con otras vacunas del calendario de vacunación sistemática del lactante. No se han llevado a cabo estudios sobre la administración conjunta de la RTS, S/AS01 con las vacunas anti meningocócica A, anti tifoidea (conjugada), anticolérica, contra la encefalitis japonesa, contra la encefalitis transmitida por garrapatas, antirrábica, antiparotidítica, antigripal y antivariólica⁵¹.

En relación con la seguridad de la vacuna RTS, S/AS01, esta es fiable y bien tolerada. Por otro lado, existe un pequeño riesgo de convulsiones febriles durante los siete días siguientes a la vacunación, sobre todo en los dos o tres primeros días.

Por su parte, la única contraindicación para la administración de la vacuna RTS, S/AS01 es la hipersensibilidad grave a cualquiera de sus componentes⁵¹.

Por otra parte, se puede vacunar con la RTS, S/AS01 a los lactantes desnutridos o seropositivos para el VIH siguiendo la pauta vacunal ordinaria. Estos lactantes pueden correr un riesgo especialmente elevado de infección palúdica y la vacuna ha demostrado ser segura en ambos grupos. También debe administrarse la vacuna a los lactantes y a los niños pequeños de cinco a 17 meses que se trasladen a una zona donde exista una transmisión moderada o alta.

Asimismo, la vacuna no ha sido objeto de ensayos clínicos completos en los adultos ni se recomienda para este grupo etario. Tampoco está indicada para los viajeros, que deben recurrir a la quimioprofilaxis y a los métodos de control vectorial para protegerse del paludismo cuando viajen a zonas endémicas⁵¹.

2.4 Perfil epidemiológico

Según la OMS en su World malaria report 2019 estima que “en 2018 se produjeron 228 millones de casos de malaria en todo el mundo, frente a 251 millones de casos en 2010 y 231 millones de casos en 2017”⁵², siendo la región de África la más afectada por la

enfermedad. Posteriormente, para el 2020 y 2021 los casos han ido en aumento de una manera más lenta que entre el 2019 y 2020⁵³.

Casi el 85% de todos los casos de malaria del mundo se registraron en 19 países: India y 18 países africanos. De estos 19 países, India notificó las mayores reducciones absolutas de casos, con 2,6 millones de casos menos en 2018 que en 2017⁵².

La OMS indica a nivel mundial, el 3,3% de todos los casos estimados fueron causados por *P. vivax*, con el 53% de la carga de *vivax* en la Región de Asia Sudoriental. Por otra parte, *P. vivax* es el parásito predominante en la Región de las Américas con un 79.5%, aunque también se cuenta con otras especies, tales como: *P. falciparum* y mixto 20,5%, y otros <1%.

En cambio, la especie más predominante a nivel de la Región Africana es el *P. falciparum*, por ejemplo: al oeste y la parte central de África predomina en su totalidad (100%) *P. falciparum*, mientras que al este y sur de África se encuentra tanto el *P. falciparum* como *P. vivax*, teniendo mayor predominio el *P. falciparum*⁵².

Desde el punto de vista de mortalidad entre 2010 y 2018, las muertes estimadas por malaria a nivel mundial disminuyeron de 585 000 a 405 000 casos. Se registraron descensos en todas las regiones, salvo en la Región de las Américas de la OMS, debido al aumento del paludismo en Venezuela, solo la Región de África y la Región de Asia Sudoriental de la OMS habían registrado reducciones notables en 2018.

La mayor reducción absoluta de muertes por paludismo se produjo en la Región de África de la OMS, de 533 000 muertes en 2010 a 380 000 muertes en 2018. La tasa de reducción de la mortalidad por malaria fue más lenta en el período 2016-2018 que en el período 2010-2015⁵².

Casi el 85% de todas las muertes de 2018 se produjeron en 20 países de la Región de África de la OMS y en la India. La mortalidad en el oeste de África disminuyó del período 2010 al 2018 un 36%, África central tuvo un descenso en el mismo período de un 24%.

Por el contrario, en la región este y sur de África los países con mayor transmisión de la enfermedad los casos de muertes se redujeron a un 48%, mientras que en zonas con baja transmisión en esta misma región incrementaron un 27% durante el periodo 2010 al 2018⁵².

Con respecto a Mesoamérica, incluido México, es una región geográfica en donde la transmisión de la malaria ha disminuido desde 2000. Antes de 2015, la mayoría de los casos de malaria de la región se registraban en Guatemala y Honduras. Sin embargo, desde 2015, el aumento de la transmisión ha convertido a Nicaragua en el epicentro regional de los casos de malaria⁵⁴.

Por su parte, El Salvador y Costa Rica son las únicas naciones de Mesoamérica que han podido eliminar la enfermedad de forma transitoria durante periodos de tiempo superiores a un año completo⁵⁴.

En 2005, los casos de paludismo alcanzaron su punto máximo en Costa Rica. En ese momento, Costa Rica notificó más casos de paludismo que Nicaragua, Belice o El Salvador, y tuvo un número de casos similar a los 3.667 notificados en Panamá. Más del 90% de los casos de Costa Rica se produjeron en la provincia de Limón, principalmente en de Matina, Limón y Talamanca⁵⁴.

Este patrón espacial se inició en la década de 1990 y reflejó el colapso de la infraestructura asociado con el terremoto de Limón de 1991 y varias catástrofes naturales que afectaron a la provincia de Limón, como el huracán Cesar en 1996 y el huracán Mitch en 1998, y probablemente los ciclos climáticos interanuales impulsados por El Niño-Oscilación del Sur⁵⁴.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque de investigación

Esta investigación tiene un enfoque mixto:

Cualitativo debido a que conlleva una revisión de la literatura obteniendo un análisis de la información, para luego elaborar el reporte de resultados que sustenten el propósito de la investigación.

Asimismo, presenta un enfoque cuantitativo, ya que se procederá a revisar los datos numéricos con respecto a la incidencia, prevalencia y mortalidad por malaria en Costa Rica del 1990-2019, para determinar su comportamiento en este período de tiempo.

Tipo de investigación

Es una investigación de revisión bibliográfica, debido a que se describe las características generales de la malaria, su tratamiento, y su prevención dadas a nivel internacional.

Además, se efectuará un estudio descriptivo, ya que sólo realizar revisión de la literatura con el fin de describir el comportamiento durante el tiempo según ambos sexos y grupos etarios, a través de los datos recolectados para su posterior análisis. Por consiguiente; se es capaz de obtener la información necesaria, para poder determinar la incidencia, prevalencia y mortalidad por malaria. Se clasifica como un estudio transversal, con los datos recolectados de 1990-2019.

Diseño de la investigación

Es un trabajo de investigación descriptivo, ya que contiene un detalle amplio de características generales de la malaria. Además, detalla sus diferentes maneras de prevenir esta enfermedad.

Al mismo tiempo, permite observar las variables de incidencia, prevalencia y mortalidad por malaria, como sucedieron en su curso natural sin manipular ninguna de estas variables para su posterior análisis.

3.2 Fuentes de información

Fuentes de información primaria:

No se cuentan con fuentes de información primaria, gracias al tipo de investigación.

Fuentes de información secundaria:

Se obtiene gracias a los artículos científicos que se buscaron con bases bibliográficas, tales como: Google académico, Ministerio de Salud, Science, Nature, Cell, Scielo, PubMed, Elsevier, Global Burden Disease (GBD) que ofrecen información científica que sustenta un adecuado desarrollo a la investigación.

Asimismo, se tomará en cuenta el uso de operadores booleanos AND, NOT, OR los cuales son palabras que conectan dos o más términos teniendo la capacidad de encontrar de forma lógica conceptos, ya sea para ampliar el número de registros, ejemplo: OR o reduciendo el número de registros, ejemplo: AND, NOT⁵⁵.

3.3 Criterios de búsqueda

Tabla 6. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivos específicos

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir características generales de la malaria y su manejo en el contexto internacional	Características generales de la enfermedad	Google académico Ministerio de Salud Science Nature Cell Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Español/ Inglés
		Google académico	2017-2022	Español/ Inglés

	Manejo a nivel internacional	Ministerio de Salud Science Nature Cell Scielo PubMed Elsevier		
Identificar mejores prácticas en la prevención de la enfermedad en el contexto internacional	Prevención malaria	Google académico Ministerio de Salud Science Nature Cell Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Español/ Inglés
Generar recomendaciones a partir de la comparación de los perfiles epidemiológicos en torno a la prevención en el contexto costarricense	Incidencia, prevalencia y mortalidad	GBD	1990-2019	Español/ Inglés

Fuente: elaboración propia, 2022

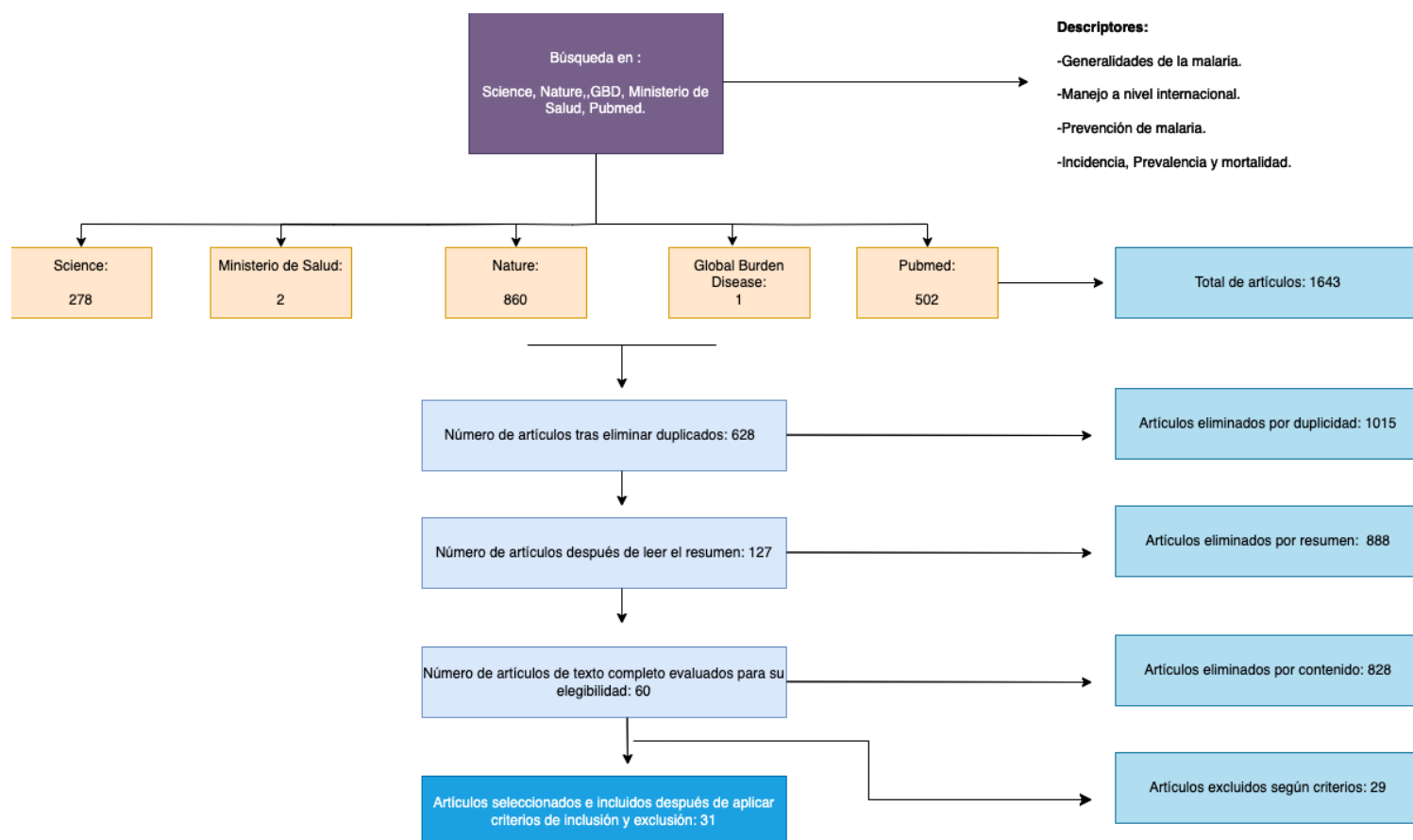
3.4 Criterios de exclusión e inclusión

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Personas con malaria Personas de Costa Rica Personas según grupos de edades de 5-74 años Personas de ambos sexos Población entre año 1990-2019	Mujeres embarazadas

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.5 Análisis de información



3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Tabla 8. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión sistemática	1	14	45%
	Revisión sistemática y Metaanálisis	6		
	Experimental	7		

2	Estudio cohorte prospectivo y retrospectivo	1	1	3%
3	Revisión sistemática de casos y controles	2	6	19%
	Casos y controles	4		
4	Estudios transversales	1	2	7%
	Estudio cuasi experimental	1		
5	Revisión bibliográfica	8	8	26%
Total				100%

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La malaria es una enfermedad causada por una especie denominada Plasmodium, el cual es un parásito que pertenece a la clase de los protozoos, este es capaz de multiplicarse dentro del ser humano y viajar a través de la sangre produciendo sintomatología en el humano. Además, estos son transmitidos a otras personas por medio de un vector: mosquito hembra del género anopheles.

En este capítulo, se mostrará resultados de 30 artículos que se utilizaron para sustentar esta investigación, donde se tomará en cuenta características generales de la malaria, la manera en que se puede prevenir esta enfermedad y, por último, perfil epidemiológico que abarque incidencia, prevalencia, mortalidad.

Describir perfil epidemiológico de la malaria y su manejo en el contexto internacional.

Lubinda et al.,⁵⁶, en su estudio analítico de casos y controles, evaluaron un conjunto de datos socioambientales de Zambia de 2000 a 2016, contra las tendencias de la malaria e investigaron la relación del cambio ambiental a corto plazo con la incidencia de la malaria utilizando modelos bayesianos espaciotemporales y de regresión mixta binomial negativa. Además, introdujeron el rango de temperatura diurna (DTR) como una medida ambiental alternativa a la temperatura media ampliamente utilizada.

Para este estudio, obtuvieron poblaciones estimadas a nivel de distrito a partir de modelos de crecimiento de población exponencial intercensal y post censal basados en los informes de la Oficina Central de Estadísticas de 2000 y 2010. Los datos epidemiológicos de malaria recopilados de manera rutinaria los obtuvieron del Ministerio de Salud de Zambia a través del Centro Nacional de Eliminación de la Malaria. Los datos diarios de temperatura los obtuvieron del Reanálisis del Sistema de Pronóstico Climático, y el índice de vegetación normalizado se obtuvo de Copernicus Global Land Service en las resoluciones espaciotemporales. Todas las variables ambientales se extrajeron por distrito. De los 72 distritos de Zambia, 25 (35%) fueron identificados con malaria creciente, 13 (18%) fueron clasificados con paludismo en declive y 34 (47%) no tenían paludismo en declive ni en aumento (es decir, una tendencia generalmente mixta no significativa para las dos categorías).

La incidencia de la malaria en Zambia mostró un fuerte cambio espacial entre 2000 y 2016, principalmente desde unos pocos distritos de transmisión espontánea más alta. Observaron una diferencia significativa en los patrones espaciales y temporales de la malaria durante el período de estudio.

Los resultados indicaron que el nivel de influencia positiva que tienen el desarrollo económico y/o la urbanización puede verse afectado negativamente y contrarrestado por la estacionalidad intra anual e interanual, y cambios en las características ambientales estacionalmente impulsados por el cambio climático a corto plazo. Las condiciones ambientales por sí solas no pueden controlar o eliminar de manera sostenible la malaria en los trópicos, ya que sus efectos no actúan de forma aislada⁵⁶

La relación entre los programas de intervención y el cambio ambiental a corto plazo puede ser la diferencia entre un programa exitoso de reducción/eliminación de la malaria y la transmisión persistente de la malaria. Por lo tanto, si no se tiene cuidado, y si el cambio climático continúa impulsando estos aumentos, existe un peligro real de que la malaria en las áreas de declive actual bien podría comenzar a aumentar nuevamente, reduciendo así la agenda actual de control y eliminación de la malaria a un segundo fallo.

Nobre et al.,⁵⁷ en su estudio cuasi experimental, decidieron crear hábitats artificiales, promoviendo la colonización de vectores de malaria, utilizando modelos de ecuaciones estructurales para investigar los efectos directos e indirectos de la cubierta forestal en los hábitats de las larvas y los conjuntos de anofelinos en diferentes estaciones.

Manaus, la capital de Amazonas tiene un área de 11.401.092 km² y una población estimada de 2.182.763 habitantes¹¹. Está ubicado en la Amazonia central, la selva tropical más grande del mundo. La región tiene dos estaciones, una estación lluviosa de diciembre a mayo con altos volúmenes de lluvia y una estación seca de junio a noviembre con poca lluvia.

Encontraron 3474 larvas en la época seca y 6603 en la época lluviosa, totalizando diez especies y confirmando la presencia de vectores de malaria en todos los sitios. La cobertura forestal tuvo efectos directos e indirectos (a través de variables limnológicas) sobre la composición de los ensamblajes de larvas de anofelinos en la estación lluviosa. Sin

embargo, durante la estación seca, la cobertura forestal afectó directamente la distribución de las larvas y las variables del hábitat (sin efectos indirectos).

Además, notaron que los hábitats larvarios artificiales promueven condiciones ideales para los vectores de malaria en la Amazonia, principalmente durante la estación lluviosa, con consecuencias positivas para los ensamblajes de anofelinos. Por lo tanto, la aplicación de la gestión integrada se puede realizar durante ambas temporadas. Sin embargo, sugieren que la estación seca es el momento óptimo porque los hábitats de las larvas son más limitados, de menor volumen y más accesibles para aplicar técnicas de control de vectores⁵⁷.

Eld et al.,⁵⁸ en su revisión sistemática de casos y controles, investigaron cómo la multiplicidad en pacientes asintomáticos con infección por *Plasmodium falciparum*, es decir, el número de clones coinfectantes, afecta el riesgo subsiguiente de paludismo clínico en poblaciones que viven bajo diferentes niveles de transmisión.

Realizaron una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios en los que las infecciones por *Plasmodium falciparum* se genotiparon en individuos asintomáticos que fueron seguidos prospectivamente con respecto a la incidencia de malaria clínica. Los datos de participantes individuales se combinaron de 15 estudios (n = 3736 individuos).

La malaria sigue siendo un importante problema de salud en los países donde la enfermedad es endémica. El *Plasmodium falciparum* causa la mayoría de todos los casos y muertes por paludismo, especialmente en los niños del África subsahariana. Los esfuerzos para controlar y eliminar la malaria han resultado en una disminución de la incidencia de malaria durante la última década. No obstante, la tasa de disminución se ha estancado y en algunas regiones la incidencia de la malaria está aumentando. Las intervenciones contra la malaria que apuntan a eliminar eventualmente la enfermedad necesitan reducir el reservorio de parasitemia asintomática que mantiene la transmisión.

Las infecciones asintomáticas multiclonales se asociaron con un riesgo subsiguiente algo mayor de paludismo clínico en los niños más pequeños, seguido de una disminución inicial del riesgo con la edad, independientemente de la intensidad de la transmisión. Aproximadamente a los 5 años de edad, el riesgo continuó disminuyendo gradualmente con

la edad en entornos de alta transmisión. Sin embargo, en niños mayores en entornos de transmisión moderada, baja y estacional, las infecciones multiclonales no se asociaron significativamente con el riesgo de paludismo febril posterior o se asociaron con un mayor riesgo.

Con su estudio concluyeron que el número de clones en asintomáticos en infecciones por *Plasmodium falciparum* se asocia con diferentes riesgos de paludismo clínico posterior según la edad y la intensidad de la transmisión⁵⁸.

Lee et al.⁵⁹, en su revisión sistemática de casos y controles, realizaron un análisis de transcriptoma dual en muestras de 46 niños gambianos infectados con malaria para revelar los mecanismos que impulsan la fisiopatología sistémica de la malaria grave. La integración de estos datos transcriptómicos con las estimaciones de la carga de parásitos y la información clínica detallada les permitió considerar los posibles efectos de confusión debido a las diferentes proporciones de leucocitos en la sangre, la etapa de desarrollo del parásito y la carga de patógenos en todo el cuerpo.

La mayoría de los estudios sobre la patogenia de las enfermedades infecciosas se centran en el huésped o el patógeno, a pesar de que el resultado está determinado por su interacción. La secuenciación dual de ARN se ha desarrollado como un método para la evaluación transcriptómica de dichas interacciones, aunque no se ha aplicado ampliamente para estudiar infecciones sistémicas en humanos.

En la malaria, la etapa patógena del parásito se restringe a la sangre, donde las interacciones importantes entre los parásitos y los leucocitos del huésped pueden evaluarse mediante secuenciación dual de ARN. La sangre también es el conducto para las respuestas sistémicas a la infección, y la expresión génica en la sangre refleja el medio inflamatorio y metabólico al que están expuestos los leucocitos y los parásitos.

Divulgaron cientos de genes humanos y de parásitos expresados diferencialmente entre malaria grave y no complicada, con distintos perfiles asociados con coma, hiperlactatemia y trombocitopenia. La alta expresión de genes relacionados con gránulos de neutrófilos se asoció consistentemente con todos los fenotipos de malaria grave.

Observaron una variación asociada a la gravedad en la expresión de los genes del parásito, que determinan la citoadhesión al endotelio vascular, la rigidez de los eritrocitos infectados y la tasa de crecimiento del parásito. Hasta el 99 % de la expresión génica diferencial humana en la malaria grave fue impulsada por diferencias en la carga parasitaria, mientras que la expresión génica del parásito mostró poca asociación con la carga parasitaria.

Los análisis de coexpresión revelaron interacciones entre humanos y *Plasmodium falciparum*, con una importante co-regulación de los genes de traducción en la malaria grave entre el huésped y el parásito. Los análisis multivariados sugirieron que el aumento de la expresión de genes relacionados con la granulopoyesis y el interferón, junto con la supresión inadecuada de la señalización del interferón tipo 1, explicaban mejor la gravedad de la infección. Estos hallazgos brindaron un marco para comprender las contribuciones del huésped y el parásito a la patogenia de la malaria grave e identificar nuevos tratamientos⁵⁹.

Leffler et al.⁶⁰, en su estudio observacional analítico de casos y controles, analizaron la resistencia de la malaria a través de la variación estructural de los receptores de invasión de glóbulos rojos.

Los parásitos de la malaria causan enfermedades humanas al invadir y replicarse dentro de los glóbulos rojos. En el caso de *Plasmodium falciparum*, esto puede conducir a formas graves de paludismo que son una de las principales causas de mortalidad infantil en África. Esta especie de parásito ingresa a los glóbulos rojos a través de interacciones con proteínas de superficie, incluidas las glicoforinas GYPA y GYPB, que determinan el sistema de grupos sanguíneos polimórficos MNS. En un reciente estudio de asociación de todo el genoma, se identificaron alelos asociados con la protección contra la malaria grave cerca del grupo de genes que codifican estos receptores de invasión.

La investigación de variantes genéticas en este locus y su relación con la malaria grave fue un desafío debido a la gran similitud de secuencia entre los genes de glicoforina vecinos y la relativa falta de datos de secuencia disponibles que capturen la diversidad genética de los genes subsaharianos.

Para evaluar mejor si la variación en los genes de glicoforina podría explicar la señal de asociación, generaron datos de secuencias adicionales de poblaciones del África subsahariana y desarrollaron un enfoque analítico para caracterizar la variación estructural en este locus complejo.

Usaron 765 genomas humanos recién secuenciados de 10 grupos étnicos africanos junto con datos del Proyecto 1000 Genomas, generando un panel de referencia de haplotipos en la región de la glicoforina. Además de los polimorfismos de un solo nucleótido y las indeles cortas, analizaron variantes de gran número de copias (CNV) utilizando profundidad de lectura de secuenciación y descubrieron una amplia diversidad estructural. Al imputar de este panel de referencia a 4579 casos de malaria severa y 5310 controles de tres poblaciones africanas, encontraron que una CNV compleja, aquí llamada DUP4, está asociada con la resistencia a la malaria severa.

Aunque se conoce bien el papel de GYPA y GYPB en la invasión de parásitos, fue difícil encontrar un vínculo directo entre los polimorfismos de glicoforina y la susceptibilidad clínica a la malaria. Pero proporcionaron un catálogo sistemático de CNV, que describe la diversidad estructural que puede tener una importancia funcional en este locus. Los resultados identificaron una variante específica que codifica proteínas híbridas de glicoforina y está asociada con la protección contra la malaria grave. Este descubrimiento requiere más trabajo para determinar cómo este reordenamiento molecular particular afecta la invasión de parásitos y la respuesta de los glóbulos rojos y puede conducirnos hacia nuevas vulnerabilidades de parásitos que pueden utilizarse en futuras intervenciones contra esta enfermedad mortal⁶⁰.

Diagnóstico

Eld et al.⁶¹, en su revisión sistemática y metanálisis investigaron sobre las pruebas de diagnóstico rápido para paludismo por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) en países endémicos. El objetivo era evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) para detectar la infección por *Plasmodium vivax* en personas que viven en áreas endémicas de paludismo que se presentan en centros de atención médica ambulatoria con síntomas

sugestivos de paludismo; e identificar qué tipos y marcas de pruebas comerciales detectan mejor *P. vivax* malaria.

Realizaron una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas para recopilar información necesaria para su investigación. Usaron como criterios de selección, estudios que compararan las PDR con un estándar de referencia (microscopía o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de sangre de pacientes que asisten a centros de salud ambulatorios con síntomas sugestivos de paludismo en *P. vivax* en áreas endémicas.

El *Plasmodium vivax* es un foco de eliminación de la malaria, es importante porque la infección por *P. vivax* y *Plasmodium falciparum* es coendémica en algunas áreas. Hay portadores asintomáticos de *P. vivax*, y el tratamiento para malaria por *P. vivax* y *Plasmodium ovale* difiere del que se utiliza en otros tipos de paludismo. Las PDR ayudan a distinguir *P. vivax* de otras especies de malaria para ayudar al tratamiento y la eliminación. Hay PDR disponibles que detectan *P. vivax* parasitemia a través de la detección de *P. vivax*-antígenos específicos de lactato deshidrogenasa (LDH).

Para cada estudio incluido, dos revisores extrajeron los datos de forma independiente mediante un formulario de extracción de datos probado previamente. La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante una herramienta personalizada de evaluación de la calidad de los estudios de precisión diagnóstica-2 (QUADAS-2).

Agruparon los estudios según la marca comercial de la PDR y realizaron un metanálisis cuando correspondía. Los resultados proporcionados por las pruebas índice se basaron en la afinidad del anticuerpo (referida como la fuerza del enlace entre un anticuerpo y un antígeno) y la avidéz (referida como la fuerza del enlace general entre un anticuerpo multivalente y múltiples antígenos). Todos los análisis fueron estratificados por el tipo de estándar de referencia. Utilizaron el modelo bivariado para estimar la sensibilidad y la especificidad agrupadas con intervalos de confianza (IC) del 95%; este modelo se simplificó cuando los estudios eran pocos. La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque GRADE.

Se incluyeron 10 estudios que evaluaron la precisión de seis marcas diferentes de PDR (prueba CareStart Malaria Pf/Pv Combo, prueba Falcivax Device Rapid, prueba Immuno-Rapid Malaria Pf/Pv, prueba SD Bioline Malaria Ag Pf/Pv, prueba OnSite Pf/Pv and Test Malaria Pf/Pv rapid test) para detectar *P. vivax* malaria. Un estudio comparó directamente la precisión de dos marcas de PDR. De los 10 estudios, seis usaron microscopía, uno usó PCR, dos usaron microscopía y PCR por separado y uno usó microscopía corregida por PCR como estándar de referencia. Cuatro de los estudios se realizaron en Etiopía, dos en India y uno en Bangladesh, Brasil, Colombia y Sudán.

Se encontró que la prueba CareStart Malaria Pf/Pv Combo es altamente sensible y específica en comparación con la microscopía para detectar *P. vivax* en la atención de la salud ambulatoria en entornos endémicos, con evidencia de certeza moderada. El número de estudios incluidos en esta revisión se limitó a diez estudios y se pudo estimar la precisión de dos de las seis marcas de PDR incluidas, la prueba CareStart Malaria Pf/Pv Combo y la prueba Falcivax Device Rapid. Por lo tanto, no se pudieron evaluar las diferencias en sensibilidad y especificidad entre todas las marcas de PDR. Se necesitan más estudios de alta calidad en entornos de campo endémicos para evaluar y comparar la precisión de las PDR diseñadas para detectar *P. vivax*⁶¹.

Wilairatana et al.⁶², en su revisión sistemática y metanálisis, investigaron si la proteína C reactiva (PCR) puede usarse como marcador para la detección temprana y el seguimiento de la gravedad de la malaria. Se buscaron estudios potencialmente relevantes en Medline (PubMed), Scopus y Web of Science.

La malaria sigue siendo un problema de salud pública en curso en 87 países endémicos de malaria. A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 229 millones de personas han sido infectadas con *Plasmodium pp.*, Nigeria, la República Democrática del Congo, Uganda, Mozambique y Níger representaron alrededor del 51% de todos los casos de paludismo a nivel mundial en 2019. En áreas endémicas de malaria, la presencia de fiebre es un síntoma clásico de malaria; sin embargo, la fiebre también es causada por otras infecciones, incluidas infecciones bacterianas o virales. Por lo tanto, la OMS recomienda que la microscopía o la prueba de diagnóstico rápido (PDR) sea un requisito para el diagnóstico de malaria antes del tratamiento en todos los individuos febriles.

En situaciones en las que no se dispone de microscopía o PDR, algunos biomarcadores podrían proporcionar un método alternativo para el diagnóstico de la malaria. Algunos biomarcadores sanguíneos han sido bien descritos como candidatos para la infección por paludismo, incluidas las disminuciones en el recuento de leucocitos o plaquetas.

Además, también se han evaluado otros marcadores relacionados con la respuesta inmune a la infección por malaria, incluidas las proteínas de fase aguda. La proteína de fase aguda es una proteína inespecífica liberada durante la infección, el daño tisular, la lesión tisular y el proceso de inflamación. La PCR, que es una de las proteínas de fase aguda, es un marcador clásico de inflamación y es sintetizada por las células hepáticas. La síntesis de CRP está modulada principalmente por IL-6, TNF- α e IFN- γ . Estudios previos demostraron que estas proteínas se liberaban durante la infección por malaria.

Las diferencias en PCR entre paludismo grave y paludismo no complicado, paludismo no complicado y paludismo asintomático, paludismo no complicado y controles febriles/sanos, y paludismo asintomático y controles febriles/sanos se estimaron utilizando efectos aleatorios modelos, se incluyeron veintinueve estudios para el metanálisis.

En este estudio, el metanálisis demostró que los niveles de PCR fueron significativamente más altos en pacientes con malaria grave que en aquellos con malaria sin complicaciones, en pacientes con malaria sin complicaciones que en aquellos con malaria asintomática, en pacientes con malaria sin complicaciones que en controles febriles o sanos, y en pacientes con paludismo asintomático que en controles febriles o sanos. Estos resultados sugieren que la PCR podría usarse como un biomarcador temprano para la infección por malaria y el control de la gravedad de la malaria⁶².

Manejo:

Pryce J et al.,⁶³ menciona en su artículo que la OMS recomienda tratar el paludismo con combinaciones de medicamentos llamadas terapias combinadas basadas en artemisinina (ACT) como tratamiento de primera línea para el paludismo no complicado por *P. falciparum* desde 2006.

La OMS define el paludismo por *P. falciparum* no complicado como la presencia de parasitemia asexual de *P. falciparum* en ausencia de características clínicas de paludismo grave. El paludismo grave se define como la parasitemia de *P. falciparum* con uno o más de los siguientes síntomas: alteración del estado de conciencia, postración, convulsiones múltiples, acidosis, hipoglucemia, anemia malarial grave, deterioro renal, ictericia, edema pulmonar, hemorragias significativas, shock, lactato elevado o una parasitemia mayor al 10%. Si no se trata, el paludismo no complicado puede desarrollarse en paludismo grave.

Actualmente, la OMS recomienda las siguientes cinco terapias combinadas basadas en artemisinina (ACT) como tratamiento de primera línea para el paludismo (OMS 2020), tales como: Arteméter-lumefantrina, artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina, dihidroartemisinina-piperaquina⁶³.

En este artículo se comparó el pironaridina-artesunato con otras ACT para evaluar su efectividad contra el paludismo por *P. falciparum*, y se comparó el pironaridina-artesunato y la pironaridina sola con otros medicamentos para evaluar su seguridad.

En relación con la eficacia del fármaco, se evidenció de baja a moderada certeza que la pironaridina-artesunato trató eficazmente el paludismo no complicado por *P. falciparum*, y puede ser al menos tan bueno o mejor que las ACT existentes, sin embargo, mantiene una evidencia moderada a alta de aumentar el riesgo de tener pruebas de sangre que sugieran una lesión hepática leve. No se encontró evidencia que dicha lesión hepática fuera grave o irreversible⁶³.

En la mayoría de los ensayos incluidos, la pironaridina-artesunato tuvo una tasa de fracaso de tratamiento ajustada por PCR menor al 5% en el día 28 y en el día 42. Asimismo, este tratamiento puede resultar en menos fracasos no ajustados por PCR en el día 28 en comparación con arteméter-lumefantrina, artesunato-amodiaquina y mefloquina más artesunato.

Con respecto a la seguridad del fármaco, se presenta una alta evidencia que el aumento anormal de ALT sea más frecuente con la combinación de pironaridina-artesunato

en comparación con otros antimaláricos. Asimismo, el aumento anormal de AST probablemente ocurre con mayor frecuencia con pirronaridina-artesunato⁶³.

Graves P et al.,⁶⁴ señala que los fármacos 8-aminoquinolinas (8AQ) actúan sobre los gametocitos de *Plasmodium falciparum*, los cuales transmiten la malaria de las personas infectadas a los mosquitos.

En esta revisión bibliográfica bibliográfica evaluó los efectos de una dosis única o un curso corto de PQ junto con el tratamiento para personas con malaria por *P. falciparum*, se incluyeron 24 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y un ensayo cuasialeatorizado, que comprendieron 43 grupos de tratamiento, donde siete grupos de tratamiento utilizaron una dosis baja de primaquina (seis con artemisinina), 11 grupos utilizaron una dosis moderada (siete con artemisinina) y los grupos restantes utilizaron una dosis alta⁶⁴.

Tratamiento con artemisinina

Dosis bajas de primaquina: La infectividad (personas infecciosas para los mosquitos) se redujo en el día 3 o 4 y en el día 8. Esto se traduce en una reducción en el porcentaje de personas infecciosas en el día 3 o 4, del 14% al 2%, y en el día 8, del 4% al 1%, esto representa una evidencia de baja certeza. Además, para los gametocitos detectados mediante PCR, hubo poco o ningún efecto de la primaquina en el día 3 o 4 y en el día 11, lo anterior sostiene evidencia de moderada certeza. Asimismo, hemólisis grave fue infrecuente.

Dosis moderada de primaquina: La infectividad se redujo en el día 3 o 4 y en el día 8. El patrón y el nivel de certeza de la evidencia con respecto a los gametocitos detectados mediante PCR fueron los mismos que para la dosis baja, y la hemólisis grave fue infrecuente en ambos grupos.

Dosis alta de primaquina: La infectividad se redujo en el día 4 y en el día 8. Los efectos sobre la prevalencia de gametocitos mostraron un patrón similar al de las dosis moderada y baja de primaquina. No se evidenció hemólisis⁶⁴.

Con tratamiento sin artemisinina

Se han realizado ensayos solo para las dosis moderada y alta de primaquina. Con la dosis alta, se presenta una evidencia baja, donde la infectividad parece reducirse considerablemente en el día 5, con reducciones similares en el día 8. Tanto para la dosis moderada como para la dosis alta. La reducción en los gametocitos (detectados mediante microscopía) mostró patrones similares a los tratamientos con artemisinina, con poco o ningún efecto en el día 4 o 5, y efectos mayores en el día 8. No se evidenció hemólisis⁶⁴.

Dos ensayos que compararon bulaquina con primaquina sugieren que la bulaquina puede tener efectos mayores en los gametocitos detectados por microscopía en el día 8⁶⁴.

Commons R et al.,⁶⁵ en su estudio determinó las contribuciones relativas a la pérdida de glóbulos rojos de la malaria y la primaquina en pacientes con *Plasmodium vivax* no complicado. Para este estudio se incluyeron en total 3421 pacientes de 29 estudios: 1692 con estado normal de G6PD, 1701 con estado desconocido y 28 individuos deficientes o borderline.

El tratamiento con PQ reduce el riesgo de recurrencias de malaria vivax en el día 42 en hasta un 90%, principalmente debido a su capacidad para prevenir la reactivación de las etapas latentes en el hígado. A pesar de este beneficio, la preocupación de los médicos en cuanto al riesgo de hemólisis grave en pacientes con deficiencia de G6PD, junto con la falta de pruebas confiables en el punto de atención para la deficiencia de G6PD, ha impedido la adopción generalizada de la cura radical con PQ en muchas regiones endémicas de malaria por *P. vivax*.

En el análisis se determinó que la caída en los niveles de Hb no se vio influenciada por la dosis diaria de PQ administrada. De manera consistente con estudios anteriores, en el día 42, los pacientes tratados con PQ presentaron niveles de Hb sustancialmente más altos, lo que probablemente refleja la prevención de recaídas y posibles recrudescencias⁶⁵.

Con base en lo anterior, se exploraron dos medidas de seguridad clínicamente específicas alternativas: una medida compuesta de una caída > 25% desde el nivel inicial hasta un nivel de Hb < 7 g/dL, y una caída en los niveles de Hb > 5 g/dL. La primera refleja la reducción de Hb a un nivel asociado con un aumento del riesgo de mortalidad, y la segunda

representa una posible hemólisis intravascular sustancial que conduce a un mayor riesgo de niveles altos de Hb libre en el plasma y fallo renal agudo. Por lo tanto, este estudio destaca la importancia de realizar pruebas confiables y precisas de G6PD antes de la cura radical de *P. vivax*, junto con el monitoreo clínico o de laboratorio para la recuperación hematológica⁶⁵.

Es decir, la administración de PQ en pacientes con G6PD normal no se asoció con disminución de aguda de Hb en comparación con pacientes no tratados con PQ. La reducción de Hb después del tratamiento estuvo asociada a la enfermedad misma y no a la hemólisis debido al tratamiento con PQ. En efecto, dentro de los 42 días, los pacientes tratados con PQ tuvieron resultados hematológicos favorables que aquellos tratados sólo con cloroquina.

Graves P et al.,⁶⁶ en su estudio exploratorio transversal, investiga los factores que obstaculizaron la cobertura de una campaña de tratamiento masivo dirigido con primaquina TPT llevada a cabo en un municipio endémico de malaria en el norte de Myanmar, se seleccionaron 5 aldeas, con una población total de 2322 personas.

Se excluyeron personas con deficiencia de G6PD. La base de evidencia con respecto al uso de PQ durante el embarazo y la lactancia es escasa. La administración de PQ para mujeres embarazadas (independientemente de su estado de G6PD) a menudo está contraindicada. Algunas evidencias recientes sugieren que los niveles de PQ en la leche materna son bastante bajos, pero la administración de PQ en mujeres lactantes aún es poco común⁶⁶.

La deficiencia de G6PD es un factor no modificable Al ser no modificable, se considera planificar la administración masiva de PQ, ya que una proporción muy alta de deficiencia de G6PD podría hacer imposible lograr una cobertura dirigida de PQ en una comunidad determinada. Actualmente, el PQ de 14 días ha sido prescrito por proveedores de atención médica, incluidos el personal básico de salud y los voluntarios, sin pruebas de G6PD⁶. Se instruye a los pacientes con *P. vivax* que revisen regularmente el color de su orina durante el tratamiento y si hay orina de color oscuro o algún síntoma anémico inusual, deben regresar a la instalación de salud.

Myanmar es un país agrícola y muchas personas que viven en la nación ganan su sustento a partir de actividades relacionadas con la agricultura. Por lo general, cultivan sus granjas cercanas a las aldeas una vez que comienzan las lluvias, lo que a menudo coincide con la temporada de malaria.

Del mismo modo, los mineros de oro a menudo deben quedarse cerca de las minas (generalmente en entornos forestales) día y noche. Por lo tanto, no pueden regresar a sus hogares. La implementación de actividades de TPT dentro o cerca de las minas de oro a través de voluntarios de malaria podría conducir a una buena cobertura de TPT. De lo contrario, estos grupos de personas podrían servir como un reservorio y fuente continua de transmisión de malaria⁶⁶.

La quimioprofilaxis antimalárica con ACT o PQ también tiene un efecto profiláctico potente para prevenir la transmisión de la malaria. Incluir a los mineros de oro, agricultores, trabajadores relacionados con los bosques en campañas de TPT, podría ayudar a aumentar la cobertura de la población en general⁶⁶.

Chaves L et al.,⁶⁷ en su revisión bibliográfica, examina los cambios de tratamiento supervisado de cloroquina y primaquina de 7 días (7DCPT), también evaluaron de un impacto de administración masiva de medicamentos focalizados (MDA) en enero de 2019 en Boca Arenal. Para ello se utilizó los datos de vigilancia anuales de malaria por condado, provenientes de la base de datos de vigilancia epidémica del Ministerio de Salud de Costa Rica, desde 1976.

Los resultados sugieren que la eliminación de reservorios de infección con tratamientos adecuados y MDAs focalizadas puede desempeñar un papel fundamental para la eliminación de la malaria y llenar una brecha importante en la reducción de la transmisión.

La evidencia de América Latina y otros lugares sugiere que las MDAs y los tratamientos curativos adecuados son críticos y efectivos para eliminar la malaria cuando la transmisión es muy focal e incluso podrían tener un impacto protector contra la malaria en toda la población⁶⁷.

En Costa Rica, el 7DCPT incluye primaquina, porque este medicamento ataca a los hipnozoítos de *P. vivax*, las formas dormantes responsables de las recaídas de la malaria. Sin embargo, la primaquina se puede utilizar en dosis bajas para eliminar los gametocitos de *Plasmodium* spp. que no causan recaídas. Por ejemplo, se han utilizado dosis únicas de primaquina por sus efectos gametocidas para tratar *P. falciparum* y *P. malariae*. Además, se ha demostrado que los tratamientos de malaria con primaquina reducen la carga de casos de malaria en entornos de baja transmisión⁶⁷.

Para mejorar la vigilancia actual de la malaria, es necesario mejorar el diagnóstico de infecciones inaparentes y la carga gametocítica. También la vigilancia de mosquitos en los puntos de mayor incidencia, ampliar la vigilancia entomológica a los mosquitos adultos y realizar pruebas de infección en ellos podría utilizarse como una alerta temprana para activar la detección de casos reactiva. Además, detectar la aparición de resistencia a los medicamentos y comprender mejor la fuente geográfica de los parásitos para coordinar los esfuerzos regionales de eliminación de la malaria en Mesoamérica y México.

Por otra parte, la falta de alternativas de desarrollo socioeconómico en estos distritos pobres y desfavorecidos de Costa Rica ha llevado al surgimiento de la minería ilegal a cielo abierto en Crucitas. La pobreza ha generado un grave problema ambiental que ahora se ha convertido en una amenaza importante para la eliminación de la malaria en Costa Rica⁶⁷.

Rahmasari F et al.,⁶⁸ en una revisión bibliográfica investigó los perfiles genotípicos de los aislamientos de *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* recolectados en una amplia región geográfica y su asociación con la resistencia a los medicamentos antimaláricos utilizados en Indonesia. Para su realización se utilizaron motores de búsqueda como PubMed, Science Direct y Google Scholar para buscar artículos publicados en inglés e indonesio. De los 471 estudios identificados inicialmente, se seleccionaron 61 que incluyeron 4316 infecciones individuales de *P. falciparum* y 1950 infecciones individuales de *P. vivax*.

De los 4316 aislamientos individuales infectados con *P. falciparum*, 1458 fueron tratados con cloroquina (CQ), 271 con sulfadoxina-pirimetamina (SP), tratamiento de CQ más SP con una dosis única de primaquina (PQ) 28 para gametocitemia, 32 recibieron arteméter (AM) y PQ, 138 recibieron artesunato (AS) más SP, 53 recibieron AS-AQ-PQ, 31

recibieron CQ más PQ, 195 recibieron arteméter-lumefantrina (AL), 235 recibieron AS-AQ, 24 recibieron (AS-AQ) más PQ, 1642 recibieron dihidroartemisinina -piperaquina (DHA-PPQ), y 209 recibieron DHA-PPQ más PQ.

Como resultado se analizó que el marcador K76T del gen *pfprt*, que determina la resistencia a CQ, se encontró en la mayoría de los aislamientos de *P. falciparum* recogidos entre 1991 y 2004.

Por otra parte, la mutación de single nucleotide polymorphism (SNP) en el alelo D1246Y del gen *pfmdr1* podría reducir la concentración inhibitoria del 50% (IC50) de la cloroquina. Esto concuerda con los estudios realizados en la misma área, que observaron resistencia de *P. falciparum* a CQ, QN y MQ mediante pruebas de resistencia a fármacos⁶⁸.

La resistencia a CQ en *P. vivax* se ha propagado en todos los países desde 1989. Según estudios previos de análisis in vivo y de medicamentos en Papua, Sumatra y Sulawesi, se observó una alta frecuencia de aislamientos de *P. vivax* resistentes a CQ. Otro estudio de *pfdhps* informó que las mutaciones puntuales en A437G y K540E son responsables de la resistencia a sulfadoxine (SX).

Por otro lado, Un estudio africano previo demostró que la resistencia a SP in vivo estaba relacionada con tres alelos mutantes, como S108N, N51I y C59R, en el gen *dhfr* con o sin alelos mutantes A437G y K540E del gen *dhps*.

Esta revisión no encontró ningún retraso en la eliminación de parásitos ni mutación en el gen *pfk13* asociada con resistencia a la terapia combinada basada en artemisinina (ART) en ninguno de los aislamientos examinados después del tratamiento con terapia combinada con artemisinina (ACT)⁶⁸.

Hasta ahora, no se han reportado casos de resistencia de *P. vivax* a la ACT en el Pacífico Sur y el sudeste asiático. Sin embargo, varios estudios han monitoreado el ortólogo de *P. vivax* de *pfk13*, *pvk12*, en busca de polimorfismos que puedan conducir a la resistencia a las ART. Un estudio en Indonesia también encontró que no había polimorfismos asociados con la resistencia a las ART.

La resistencia a las ART se considera que ha surgido debido a altas tasas de automedicación en el sector privado, tratamiento presumptivo de fiebre, diagnóstico erróneo y el uso no regulado de agentes antimaláricos, incluyendo medicamentos ACT de baja calidad⁶⁸.

Cubillos A et al.,⁶⁹ en este estudio sistemático, se evaluó la evidencia científica disponible sobre la eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, entre el 2009 y el 2019. Se incluyeron 363 artículos, de los que se excluyeron 283 por presentar resultados repetidos; los resúmenes de 80 artículos se revisaron y quedaron 16 para la lectura crítica utilizando la matriz Caspe.

En todos los estudios se estableció el esquema de tafenoquina más cloroquina como tratamiento en la fase aguda y la latente, con dosis de 300 mg de tafenoquina y 600 mg de cloroquina. Este esquema mostró una mayor eficacia en comparación con el esquema de primaquina más cloroquina y el esquema de cloroquina sola.

El análisis cuantitativo con bajo riesgo de heterogeneidad evidenció que no hubo diferencia en la eficacia del esquema de tafenoquina más primaquina, por lo que, al no ser inferior la primera y presentar la ventaja de administrarse en una única dosis, podría mejorar el cumplimiento del tratamiento y la cura de la infección por *P. vivax* tanto en la fase aguda como en la latente.

Al igual que la primaquina, la tafenoquina previene la recaída de malaria por *P. vivax*, por lo que la evidencia revisada permite concluir que puede recomendarse para su tratamiento⁶⁹.

Identificar mejores prácticas en la prevención de la enfermedad en el contexto internacional.

Barreaux P, et al.,⁷⁰ en su estudio experimental, evaluaron por medio de grabaciones con videos mosquitos *Anopheles* mientras se alimentan de sangre de un huésped humano a través de una pieza de red, y se utilizó para investigar los efectos en el tamaño de la ingesta de sangre y registrar cualquier evento relacionado con la interacción de los mosquitos por redes tratadas con insecticidas piretroides (MTI), incluyendo la actividad de vuelo, la

duración de la alimentación sanguínea, el tiempo de contacto con la red y el número de aterrizajes.

El enfoque del estudio se centró en el rendimiento de la alimentación sanguínea, un parámetro clave en el desarrollo de herramientas de control de vectores, para evaluar el impacto del insecticida en el potencial de transmisión de estos vectores de malaria.

Para ello, se examinaron un total de 274 videos de la cepa Kisumu y 309 videos de la cepa VK7, donde se determinó que más mosquitos se alimentaron en ausencia de insecticidas y su duración de la comida en sangre fueron similares para la cepa Kisumu expuesta a un mosquitero sin tratar y cepa VK7 expuesta a los MTI.

Con respecto a la ingesta de sangre, los mosquitos expuestos a piretroides ingirieron menos sangre en comparación con aquellos en el mosquitero sin tratar. Además, los mosquitos expuestos a MTI aumentaron su velocidad de alimentación en sangre en comparación a los mosquiteros no tratados. Se determinó también que los mosquitos alimentados con sangre aterrizaban más a menudo en los mosquiteros en comparación a los mosquitos no alimentados.

Ante la ingestión de la primera o siguientes comidas de sangre, los efectos repelentes, irritantes y subletales pueden afectar el rendimiento de vuelo de los mosquitos y las decisiones de búsqueda de alimento. En los mosquitos que sobreviven a una o varias exposiciones durante su vida, la exposición a insecticidas o alteraciones fisiológicas, cambios en el comportamiento y/o disfunciones motoras podrían ejercer una influencia aún mayor en el potencial de transmisión de la malaria⁷⁰.

Cabe destacar que el rendimiento de alimentación con sangre es un parámetro clave que influye en la transmisión de la malaria. En este estudio se demostró que en presencia de mosquiteros tratados con insecticidas con piretroides condujo a una reducción en la cantidad de mosquitos que se alimentaron con éxito, así como reducciones en el tamaño y la ingesta de sangre.

Por otra parte, se demostró que los modos de inyectar sangre se pueden modular por la presencia de insecticidas. Las comidas de sangre más cortas benefician a los mosquitos al

evitar la depredación o, en el caso de este estudio, el contacto prolongado con insecticidas. [...] La toxicidad del insecticida reduce la capacidad de ingerir sangre, o puede ser una adaptación conductual para minimizar el tiempo de contacto con la red tratada durante la alimentación⁷⁰.

El volumen de sangre ingerido por los mosquitos es un factor que se sabe que impacta el comportamiento y la aptitud de los mosquitos de diversas maneras. Tamaños de comidas de sangre más pequeñas podrían no afectar directamente el potencial de transmisión de la malaria, pero, pueden aumentar el rendimiento de vuelo de los mosquitos y la tasa de búsqueda de hospedadores.

Al mismo tiempo que interfiere negativamente con la finalización de la oogénesis, la producción de huevos y la fecundidad. Por lo tanto, un volumen de sangre más pequeño podría motivar a los mosquitos a alimentarse nuevamente rápidamente para mejorar sus posibilidades de supervivencia y producción de huevos⁷⁰.

Un aumento en la búsqueda de huéspedes genera más oportunidades de alimentación, lo cual conlleva a mayor riesgo de transmisión de malaria, así como una incubación más corta del parásito. Al mismo tiempo, las múltiples comidas de sangre mejoran la resistencia a los insecticidas y la longevidad en los mosquitos.

Los comportamientos antes y después de la alimentación están influenciados en gran medida por el insecticida impregnado en la red y, potencialmente, la exploración de los movimientos y la actividad de vuelo de los mosquitos podrían proporcionar información interesante sobre las propiedades irritantes y repelentes de las MTI. Por ejemplo, cuanto más corta sea la duración de la alimentación sanguínea, es más probable que los mosquitos parezcan inquietos cuando están en contacto con las ITNs antes de alejarse volando de la red después de alimentarse⁷⁰.

Los mosquitos alimentados en la cepa susceptible representan una porción menor de los mosquitos analizados, y su decisión de tomar una comida de sangre a pesar de la presencia de insecticida tuvo en cuenta un mayor riesgo de muerte en comparación con los mosquitos resistentes.

Las MTI estándar aún conservan su funcionalidad contra los mosquitos resistentes a los insecticidas al reducir el éxito de la alimentación sanguínea, por lo que deberían seguir utilizándose en lugar de las redes sin tratar para ayudar a reducir el potencial de transmisión de los mosquitos resistentes⁷⁰.

Oliver S, et al.⁷¹. en su estudio de cohortes prospectivos y retrospectivos, el cual su objetivo de este estudio fue evaluar las relaciones entre la edad del mosquito, la alimentación sanguínea y la intensidad de la resistencia a los piretroides en dos cepas de laboratorio de *An. funestus* originarias del sur de Mozambique, a saber, la cepa moderadamente resistente a los piretroides FUMOZ y la cepa altamente resistente FUMOZ-R.

La resistencia a los insecticidas en las cepas de *An. funestus* utilizadas en este estudio se debe principalmente a la desintoxicación metabólica, aunque difieren en términos de intensidad de resistencia. En general, la resistencia tendía a disminuir con la edad en ambas cepas. Este efecto se mitigó significativamente por la alimentación con sangre y fue más evidente en FUMOZ-R. La mitigación de la pérdida de resistencia con la edad también fue más evidente en aquellas cohortes que recibieron múltiples comidas de sangre⁷¹.

Del mismo modo, una variedad de factores puede afectar la longevidad de los mosquitos adultos. Estos incluyen factores ambientales como la humedad y la temperatura, así como la depredación. El ambiente larval y el tamaño resultante del adulto también juegan un papel en la longevidad. Se ha demostrado que *An. gambiae* y *An. arabiensis* resistentes a los insecticidas probablemente experimenten una longevidad reducida.

En ausencia de exposición a insecticidas, la alimentación con sangre tendió a aumentar la longevidad, pero este efecto se perdió después de la exposición a las dosis diagnósticas de insecticida. Sin embargo, esta observación se realizó después de una única alimentación con sangre inicial, y no de múltiples comidas de sangre. Una comparación entre las cohortes alimentadas con sangre muestra que aquellas que no fueron expuestas a insecticidas tuvieron una mayor longevidad que aquellas expuestas a insecticidas⁷¹.

Cabe señalar que la alimentación con sangre no necesariamente aumentó la longevidad, especialmente después de la exposición a insecticidas, tampoco causó

reducciones en la esperanza de vida y, lo que es importante, la alimentación con sangre fortaleció el nivel e intensidad de la resistencia a deltametrina en los mosquitos hembra mayores⁷¹.

Por lo tanto, este estudio demuestra que la intensidad de la resistencia a los insecticidas se amplifica mediante la alimentación con sangre múltiple. El estudio también muestra que la presencia de resistencia de alta intensidad tiene efectos diferenciales en los parámetros de historia de vida de los mosquitos afectados. Además, se concluye alimentación con sangre tiende a aumentar la longevidad de las hembras de *An. funestus* y mejora sus niveles e intensidad de resistencia a los piretroides, incluso en los grupos de mayor edad⁷¹.

Cabe decir que, que en ambos estudios los autores concuerdan en relación con las múltiples ingestas de comida por parte de los mosquitos, el cual genera resistencia por parte de los mosquitos. Además, las numerosas ingestas de sangre conllevan a aumentar la sobrevivencia de las hembras.

Es importante rescatar en el primer estudio la funcionalidad de los MTI contra los mosquitos resistentes a los insecticidas, lo cual disminuye la ingesta de sangre y por ende disminución el potencial de transmisión de la malaria, por lo que se debería seguir con su uso actualmente.

Sousa J, et al.⁷² en un estudio de casos y controles realizado en el área endémica Amazona Brasileña donde dos localidades (Bacabal-rio Aracá y el distrito de São Sebastião) se utilizaron como controles. Se distribuyeron redes insecticidas de larga duración (LLIN) a todos los residentes del río Padauri; se realizaron evaluaciones sobre su uso y retención mediante un cuestionario semiestructurado, un registro de hogares y observación directa durante 5 años.

Se determinó que la estrategia de distribuir redes mosquiteras impregnadas con insecticidas ha sido fundamental en la reducción de la malaria a nivel mundial y es una de las principales intervenciones para lograr la eliminación de la enfermedad. La evaluación del uso y retención de las redes se realizó 1 y 5 años después de la intervención, lo cual contrasta

con la mayoría de los estudios de este tipo en los que las evaluaciones suelen ocurrir solo en los primeros 12 meses después de la distribución de las redes.

En cuanto a la duración de uso, la mayoría de los participantes en el grupo de intervención utilizaron las LLINs durante ≤ 5 años en todos los años encuestados (2008, 2010 y 2014), mientras que la mayoría de los participantes en el grupo de control utilizaron las LLINs durante > 10 años en la encuesta de 2008 y durante los últimos 5 años en las encuestas de 2010 y 2014. La preferencia de los participantes por los mosquiteros fue afirmativa, ya que los utilizaban para evitar insectos, mosquitos, para prevenir el vector anofelino⁷².

Por otra parte, los efectos adversos de las redes, el 57.1% de las personas en el grupo de intervención informaron haber experimentado algunos síntomas cuando comenzaron a usar las mosquiteras. Entre los síntomas mencionados se encontraban "ardor" y "picazón". La duración de dichos síntomas varió desde menos de 1 hora hasta 2 meses. En contraste, solo el 2.4% de las personas en el grupo de intervención informaron actualmente experimentar algún síntoma al usar la mosquitera.

Después de 5 años de intervención, la cobertura de hogares que poseían al menos una LLIN en el grupo de intervención fue del 80%. A pesar de que se esperaba una cobertura universal del 100%, es fácil entender que hubo un aumento en el número de habitantes en estas localidades, ya sea por el nacimiento de niños o por la movilidad de personas que migraron para trabajar⁷².

Cabe resaltar la importancia de utilizar las redes insecticidas de larga duración (LLIN), ya que permiten protección al evitar insectos, mosquitos, vectores de la malaria, y al mismo tiempo, garantizar un sueño reparador. Algunas personas mencionaron varios motivos por los cuales no continuaron con el uso de LLIN, tales como: genera calor, no es costumbre su uso, persona se siente sofocada, angustiada e incómoda.

Van den Berg H, et al.,⁷³ en una revisión sistemática realizaron una encuesta global para investigar el uso de insecticidas para el control de vectores desde 2010 hasta 2019. De los 140 países seleccionados como muestra para el estudio, respondieron 87 países. Además, se analizaron los datos sobre las entregas de mosquiteros tratados con insecticida (MTI) desde

la fábrica. Asimismo, el control de vectores se basó en unas pocas clases de insecticidas, siendo los piretroides los más utilizados en general.

Con base en los resultados, las diez sustancias activas insecticidas más utilizadas en las operaciones de fumigación en términos de cobertura de fumigación estándar (agrupados por enfermedades, regiones y años) fueron el organoclorado DDT (21,7% del uso total); los piretroides deltametrina (20,1%), alfa-cipermetrina (13,4%) y lambda-cihalotrina (11,8%); el carbamato bendiocarb (7,6%); los organofosforados malatión (4,6%) y pirimifos-metilo (4,0%); el regulador del crecimiento de insectos (5,1%); y el fosfato organoclorado (5,1%). 8%); el carbamato bendiocarb (7,6%); los organofosforados malatión (4,6%) y pirimifós-metilo (4,0%); el regulador del crecimiento de insectos piriproxifeno (3,3%); el organofosforadotemefós (3,0%); y el carbamato propoxur (2,3%)⁷³.

Según el tipo de intervención el uso de insecticidas se manejó de la siguiente manera:

Los mosquiteros tratados en fábrica fueron el tipo de intervención que representó un 55% de la utilización de insecticidas contribución al uso global de insecticidas para el control de vectores en términos de "cobertura de rociado estándar" su participación anual aumentó del 43.8% en 2010 al 73.1% en 2019. Del mismo modo, la contribución del rociado residual al uso de insecticidas para el control de vectores fue del 34.5% y su participación anual disminuyó del 46.8% en 2010 al 14.8% en 2019.

El rociado residual fue realizado en un 97.2% mediante rociado en el interior de las viviendas, mientras que el 2.8% restante correspondió al tratamiento peri focal en exteriores. El rociado espacial tuvo una contribución general del 5.5% y mostró un aumento en el año 2019. El uso de larvicidas representó un 4.1% y no mostró una tendencia⁷³.

Con respecto al uso de insecticida por su clase:

En la Región Africana, el uso de piretroides en mosquiteros tratados con insecticida, rociado residual y rociado espacial representó el 89.9% de todo el uso de insecticidas para el control de vectores en términos de cobertura de rociado estándar, lo que indica un predominio de esta clase de insecticidas.

Además, el uso de piretroides solo en mosquiteros tratados con insecticida contribuyó en un 79.0% al uso de insecticidas, aumentando del 69.5% en 2010 al 89.6% en 2019, mientras que el uso de piretroides en operaciones de rociado residual y espacial contribuyó en un 11.0% al uso de insecticidas, disminuyendo del 25.4% en 2010 al 3.2% en 2019. No se informó ni se recomendó el uso de piretroides en larvicidas. La contribución de los organoclorados, los organofosforados, los carbamatos, los neonicotinoides y otras clases fue relativamente pequeña en la Región Africana.

En las regiones de Asia-Pacífico y América Latina y el Caribe, el uso de piretroides en mosquiteros tratados con insecticida y en operaciones de fumigación residual y de espacios ocupados representó el 58,8% del uso de insecticidas para el control de vectores, aumentando del 52,8% en 2010 al 71,1% en 2019. Los organofosforados y los carbamatos contribuyeron en menor medida, al igual que, neonicotinoides y otras clases de insecticidas (reguladores de crecimiento de insectos, espinosinas, larvicidas).

El uso del organoclorado DDT a nivel global disminuyó en un 62.0% durante el período de estudio, con 13 países informando el uso de DDT en 2010 y cinco países aun utilizando DDT en 2019⁷³.

Con base en el uso de insecticidas para el control de la enfermedad:

En la Región Africana, que fue del 98.7% mediante rociado residual intradomiciliario (RRI) y del 1.0% mediante larvicidas, disminuyó en un 40.8% durante el período de estudio.

El uso de piretroides (es decir, el 53.2% de deltametrina y el 43.7% de cihalotrina-lambda) fue mayor en 2010, pero, para 2012, los piretroides habían sido parcialmente reemplazados por carbamatos (es decir, el 79.9% de bendiocarb y el 20.1% de propoxur). Ambos disminuyeron su uso en el año 2014, y hubo un aumento en el uso de organofosforados (es decir, el 93.5% de pirimifos-metilo y el 6.5% de temefós).

A partir de 2018, la contribución de los organofosforados disminuyó, mientras que la de los neonicotinoides (con clothianidin como único ingrediente activo utilizado) aumentó. En 2019, los neonicotinoides fueron la clase de insecticidas más común utilizada para el control de la malaria en la Región Africana (38.5% del uso total en 2019). Los piretroides

tuvieron un regreso parcial en África con un aumento del 49.1% de 2018 a 2019, lo cual se debió exclusivamente al uso de Fludora® Fusión, un nuevo producto combinado con clothianidin y deltametrina.

El uso de organoclorados en África (DDT como único ingrediente activo) fue relativamente pequeño y constante a lo largo de los años (4.5-13.2% del uso anual). El uso de insecticidas en otras clases, todos ellos larvicidas, fue insignificante en África (0.02% del uso total).

En la Región de Asia-Pacífico, el uso de insecticidas para el control de la malaria, que fue del 92.7% mediante rociado residual en el interior de las viviendas, el 4.4% mediante rociado espacial y el 3.0% mediante larvicidas (agrupados durante los años), disminuyó en un 34.3% durante el período de estudio. Para esta región, los piretroides y organoclorados fueron las principales clases de insecticidas a lo largo del periodo de estudio. Por lo tanto, los carbamatos, organofosforados y neonicotinoides fue mínimo en dicha región.

Por otra parte, en América Latina y el Caribe, el uso de insecticidas para el control de la malaria fue bajo en comparación con las otras regiones, mostrando una tendencia decreciente, y estuvo compuesto principalmente por piretroides y organofosforados⁷³.

A pesar de que los piretroides fueron los más utilizados en el rociado residual intradomiciliario para el control de vectores, el uso de piretroides en el RRI disminuyó sustancialmente en la Región Africana debido a la detección de una resistencia generalizada a los piretroides en los vectores de malaria.

No hubo evidencia en la evaluación de la resistencia en las regiones de Asia-Pacífico, América Latina y el Caribe. Las posibles razones para una deficiente evaluación de la resistencia son: la ausencia de un plan nacional de gestión de la resistencia; sistemas de monitoreo de resistencia débiles y bases de datos; o acceso limitado a insecticidas de múltiples clases.

Por otra parte, los MTI han tenido una contribución importante al uso de insecticidas para el control de vectores, especialmente en África, donde muchos países utilizan los MTI como la única herramienta de control de vectores de malaria. La contribución global de los

MTI ha aumentado gradualmente, mientras que la de la IRS ha disminuido. En África, la disminución de la RRI se debió en parte a que los nuevos productos de RRI eran más costosos que los piretroides que reemplazaron, lo que llevó a una menor cobertura de la RRI debido a los recursos limitados⁷³.

En la última década, se han adoptado rápidamente nuevos productos insecticidas para la IRS en los programas de control de malaria. El patrón secuencial de uso de diferentes clases de insecticidas observado en África, con un período de dominio de los piretroides seguido de períodos de uso intensivo de carbamatos, organofosforados y, más recientemente, neonicotinoides, sugiere que una estrategia proactiva de rotación frecuente de clases para manejar la resistencia no se ha implementado generalmente⁷³.

Por el contrario, se sabe que el uso de insecticidas agrícolas acelera el desarrollo de resistencia en los vectores de malaria, especialmente en los cultivos comerciales. Además, los productos insecticidas en aerosol para uso doméstico pueden contribuir a la selección de resistencia a los piretroides en los vectores de la enfermedad⁷³.

Debe señalarse que los tipos de intervención más utilizados fueron mosquiteros tratados en fábrica, seguido de rociado residual intradomiciliario, mientras que los larvicidas obtuvieron un porcentaje reducido de utilidad. Además, la clase de insecticida más empleado durante las intervenciones fueron los piretroides, mientras que el uso de los organoclorados fue pequeño.

Syme T, et al.,⁷⁴ en su estudio experimental, donde se realizaron dos ensayos en cabañas experimentales en paralelo durante cuatro meses entre abril y julio 2020, con el fin de evaluar la capacidad de las intervenciones de control de vectores en interiores para prevenir la entrada y alimentación de mosquitos vectores salvajes, e inducir la salida temprana y la mortalidad de los mosquitos cuando se aplica en una casa ocupada por humanos, bajo condiciones cuidadosamente controladas.

Para evaluar lo anterior, se requirió para el primer ensayo el impacto de combinar un MTI de piretroide-PBO basado en permetrina con RRI de pirimifos-metilo, MTI de piretroides-PBO basada en permetrina con RRI de bendiocarb, o MTI de piretroide-PBO

basado en permetrina aplicada sola. Mientras que, para el segundo ensayo se evaluó el impacto de combinar una MTI de piretroides-PBO basada en deltametrina, con el RRI de pirimifos-metilo, MTI de piretroides-PBO basada en deltametrina con RRI de bendiocarb y MTI de piretroides-PBO basada en deltametrina aplicada sola.

En este estudio, encontramos evidencia de un efecto antagonista cuando se combinaron las ITNs de piretroides-PBO con el RSI de pirimifos-metilo en el mismo hogar en un área resistente a los piretroides, donde la resistencia se confirió en parte por la sobreexpresión de las enzimas del citocromo P450 del mosquito, esto conlleva a niveles más bajos de mortalidad de mosquitos vectores en comparación con RRI sola.

A diferencia de la combinación de las redes de piretroides-PBO con el RSI de bendiocarb, que proporcionó una mayor mortalidad de mosquitos vectores en comparación con el RSI de bendiocarb solo, combinar estas redes con el RSI de pirimifos-metilo indujo niveles significativamente más bajos de tasas de mortalidad de mosquitos vectores en comparación con el RSI de pirimifos-metilo solo⁷⁴.

Asimismo, en este estudio, las MTI de piretroides-PBO aplicadas solas en una cabaña indujeron una baja mortalidad de mosquitos vectores (22-26%) en comparación con lo observado en ensayos de cabañas contra la misma población de vectores con otro tipo de MTI dual novedosa (71-76%).

Por otro lado, las tasas de entrada y alimentación de mosquitos también fueron significativamente más bajas con la combinación en comparación con las MTI de piretroides-PBO solas⁷⁴.

Brevemente, es importante tomar en cuenta los tipos de combinaciones que se utilizan para tratar a los vectores, ya que algunos tienen menor eficacia cuando se administran juntos. Por el contrario, existen otros insecticidas que al aplicarlos en combinación potencializan su función.

Maia MF, et al.,⁷⁵ en su estudio de metaanálisis evaluó la repercusión de los repelentes tópicos, la ropa tratada con insecticida y los repelentes espaciales en la transmisión del paludismo. Se hizo una búsqueda en bases de datos el 26 de junio del 2017. Asimismo, la

mayoría de los estudios se realizaron con comunidades residentes completas, involucrando a adultos y niños de todas las edades, y se realizó un estudio entre refugiados afganos en un campamento de refugiados en Pakistán. Algunos de los estudios investigaron los repelentes tópicos como una herramienta complementaria a las redes mosquiteras tratadas con insecticida de larga duración (LLINs).

Repelentes tópicos:

Los resultados del metaanálisis general indican que los ensayos incluidos no demostraron que los repelentes tópicos tengan un efecto protector contra la malaria clínica causada por *P. falciparum* o *P. vivax*. Lo mismo se observó en los ensayos que utilizaron detección activa de casos y midieron el efecto de los repelentes tópicos sobre la parasitemia de la malaria causada por *P. falciparum* o *P. vivax*. En cuanto a las infecciones por *P. vivax*, los repelentes tópicos pueden aumentar el riesgo de infección.

Los ensayos en los que se distribuyeron LLINs a los participantes y se utilizaron repelentes como protección adicional generalmente informaron que no hubo protección adicional contra la malaria⁷⁵.

Los estudios sociales mostraron que a los participantes les gustaba usar repelentes tópicos, pero a menudo olvidaban usarlos o no los usaban. Es cuestionable si los repelentes tópicos se pueden usar para la prevención de la malaria en la población general, ya que el cumplimiento diario y la falta de estandarización (cantidad de repelente utilizado, área de aplicación, momento de aplicación y período entre aplicaciones repetidas) son limitaciones importantes de esta intervención.

Por otra parte, existe evidencia innegable de estudios entomológicos de que los repelentes tópicos pueden proporcionar protección contra las picaduras de mosquitos y reducir el contacto entre el vector y los humanos, lo que los convierte en una herramienta de protección personal muy eficiente, pero los resultados de nuestra revisión concluyen que, a pesar de su alta eficiencia, los repelentes tópicos como intervención pueden tener una efectividad muy pobre en la prevención de la malaria⁷⁵.

En relación con ropa tratada con insecticidas (ITC):

Los resultados de los ensayos de metaanálisis indican que el ITC puede proteger contra la malaria clínica causada por *P. falciparum* o *P. vivax* (evidencia de baja certeza). Los estudios se realizaron con soldados y refugiados que no tenían acceso a redes mosquiteras tratadas con insecticida de larga duración (LLINs) u otras herramientas de protección personal. El cumplimiento con la intervención no se midió en ninguno de los ensayos, pero es muy probable que haya sido alto, dadas las opciones limitadas de los soldados y refugiados en cuanto a su vestimenta.

Con respecto a repelentes espaciales:

Los resultados del metaanálisis no demostraron un efecto protector de los repelentes espaciales contra la adquisición de la parasitemia de las especies de *Plasmodium* (evidencia de muy baja certeza)⁷⁵.

Es importante recalcar que las medidas de protección como lo son: repelentes tópicos, repelentes espaciales, ropa tratada con insecticida tienen una baja o muy baja certeza de evidencia en cuanto a prevención de la malaria. Se debe tomar en consideración otros métodos mencionados anteriormente.

Quimioprofilaxis

Islam N, et al.⁷⁶ en su estudio de metaanálisis por ensayos controlados aleatorios que evaluaron la eficacia y seguridad de la tafenoquina para la quimioprofilaxis de la malaria en viajeros a largo plazo (>28 días) y a corto plazo (\leq 28 días), así como los eventos adversos causado por el medicamento.

Se observó evidencia valiosa sobre la eficacia de una dosis de carga de tafenoquina sola para la quimioprofilaxis a corto plazo (\leq 28 días) contra *P. falciparum* y *P. vivax*. Hallazgos revelaron que una dosis de carga de tafenoquina sola no fue efectiva para los viajeros a largo plazo, y se requieren dosis de mantenimiento para lograr un efecto protector, debido a la disminución de la concentración plasmática de tafenoquina.

Sin embargo, en los viajeros a corto plazo, una dosis de carga de tafenoquina sola tuvo una eficacia similar en la prevención de la infección por malaria durante la duración del

viaje (hasta 28 días) con un perfil de seguridad mejor que los esquemas con dosis semanales de tafenoquina o mefloquina.

Por otra parte, la tafenoquina está contraindicada en personas con deficiencia de G6PD, en mujeres embarazadas y lactantes (si no se conoce el estado de G6PD del lactante), y no está aprobada para quimioprofilaxis en personas menores de 18 años.

En otro estudio de metaanálisis realizado por Mahittikorn A et al.,⁷⁷ investigó prevalencia combinada de quimioprofilaxis entre pacientes con malaria importada grave, la cual se mostró baja. Estos hallazgos indican la necesidad de educación y conciencia para los grupos de alto riesgo donde la quimioprofilaxis no es 100% efectiva, ya que aún existe la posibilidad de morbilidad por malaria.

Además, en el estudio menciona que la quimioprofilaxis antipalúdica previene eficazmente la malaria y adherirse a un régimen adecuado de quimioprofilaxis es la mejor estrategia para prevenir esta enfermedad entre los viajeros. Existen poblaciones donde la quimioprofilaxis es infrecuente, ya sea por apoyo financiero o factores culturales⁷⁷.

En resumen, según los dos autores, la forma más efectiva de evitar la malaria en los viajeros es seguir un régimen apropiado de quimioprofilaxis, además de intervenciones de protección personal para disminuir el riesgo de contagio por otros vectores.

Por otra parte, se menciona que, en casos de malaria importada grave, la quimioprofilaxis no demostró ser completamente efectiva.

Quimio prevención

Cairns M et al.,⁷⁸ realizaron estudios de casos y controles en Burkina Faso, Chad, Mali, Nigeria y Gambia para estimar la efectividad protectora de los tratamientos con quimio prevención estacional de la malaria (SMC) contra la malaria clínica, la cual consiste en la administración mensual de un curso completo de tratamiento con los antipalúdicos sulfadoxina-pirimetamina (SP) y amodiaquina (AQ) durante la temporada de mayor incidencia de malaria. Para ello, se reclutaron como casos niños de 3 a 59 meses que se

presentaron en centros de salud seleccionados con malaria clínica confirmada por microscopía.

Los resultados sugirieron que el SMC brindó un alto grado de protección personal contra la malaria clínica durante los primeros 28 días después de cada tratamiento. La protección fue menor en el período de 29 a 42 días después del tratamiento, lo que enfatiza la importancia de repetir los tratamientos a intervalos mensuales. Este hallazgo fue consistente en los diferentes estudios, que se llevaron a cabo en ubicaciones que representan una variedad de intensidad de transmisión y patrones estacionales dentro del área de SMC más amplia⁷⁸.

De igual manera, Cohee L et al.,⁷⁹ en su revisión sistemática y dos metaanálisis evaluó si el tratamiento preventivo de la malaria podría ser un medio efectivo de reducir la infección por *P. falciparum* y la anemia en niños en edad escolar, y disminuir la transmisión del parásito. Esto se llevó a cabo por medio de ensayos realizados en siete países del África subsahariana, en lugares donde la prevalencia de malaria variaba entre el 3% y el 67%.

Se determinó que estos dos metaanálisis proporcionan evidencia sólida y consistente de que el tratamiento preventivo de la malaria en niños en edad escolar reduce la infección por *P. falciparum*, la malaria clínica y la anemia relacionada con la malaria. Además, ninguno de los estudios informó muertes relacionadas con la intervención y no se informaron eventos adversos inusuales.

En los estudios incluidos en estos análisis, las combinaciones de medicamentos basadas en artemisinina o sulfadoxina-pirimetamina con una aminoquinolina fueron efectivas. Sin embargo, debido a que los esfuerzos de quimioprofilaxis a gran escala podrían aumentar la presión y la resistencia a los medicamentos, el tratamiento de primera línea local no debe utilizarse para el tratamiento en las escuelas. Por lo tanto, se deben evitar en algunos lugares el uso de artesunato-amodiaquina y arteméter-lumefantrina para enfoques preventivos⁷⁹.

Chandramohan D et al.,⁸⁰ realizaron un ensayo controlado aleatorizado a nivel individual para evaluar si la vacunación estacional con RTS, S/AS01E era no inferior a la

quimioprofilaxis en la prevención de la malaria no complicada y si la combinación de las dos intervenciones era superior a cualquiera de ellas por separado en la prevención de la malaria no complicada y los resultados relacionados con la malaria grave. Para ello, asignaron aleatoriamente a 6861 niños de 5 a 17 meses de edad para recibir sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina (2287 niños, grupo de quimioprofilaxis), RTS, S/AS01E (2288 niños grupo de vacuna) o quimioprofilaxis y RTS, S/AS01E (2286 niños grupo de combinación).

Se obtuvo como resultado en comparación con la quimioprofilaxis o la vacuna solas, la intervención combinada proporcionó un alto nivel de protección contra los siguientes resultados secundarios preespecificados: hospitalización por malaria, hospitalización que cumple los criterios de la OMS para la malaria grave, anemia malarial grave y transfusión de sangre.

Del mismo modo, las incidencias de muerte por cualquier causa, excluyendo causas externas y cirugía, y las muertes atribuibles a la malaria también fueron notablemente más bajas en el grupo de combinación que en los grupos de intervención única.

Además, la prevalencia de parasitemia de malaria en las encuestas semanales fue consistentemente aproximadamente un 50% menor en el grupo de combinación que en los grupos de quimioprofilaxis o vacuna solas. Al final de cada temporada de transmisión de malaria, la prevalencia de parasitemia por *P. falciparum* y la anemia (nivel de hemoglobina <7 g/dl) fue menor en el grupo de combinación que en los otros dos grupos. Asimismo, entre los niños con parasitemia asintomática, la eficacia curativa de sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina después de 28 días fue del 99.1%⁸⁰.

En cuanto a los efectos secundarios, se observaron convulsiones febriles en cinco niños que recibieron RTS, S/AS01E, lo cual es consistente con ensayos anteriores de esta vacuna. Sin embargo, todos los niños se recuperaron y no presentaron secuelas. No se detectaron casos de meningitis y no se observó un desequilibrio en las muertes por sexo entre los niños que recibieron RTS, S/AS01E⁸⁰.

Cabe destacar que los medicamentos de quimioprofilaxis con sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina sigue siendo efectivos por sí solos, no obstante, si la resistencia

a estos medicamentos aumenta sin disponer de un régimen alternativo de quimioprofilaxis, se podría considerar la vacunación estacional RTS, S/AS01E como opción. La combinación de los dos anteriores, representa un enfoque prometedor para prevenir la malaria en extensas áreas endémicas donde la enfermedad es estacional y con control insuficiente.

Moon J et al.,⁸¹ menciona en su artículo que la RTS, S/AS01 es la única vacuna contra la malaria que ha recibido una revisión regulatoria positiva y una opinión de la Agencia Europea de Medicamentos, basada en los resultados de una amplia evaluación de fase III que demostró una eficacia moderada de la vacuna (VE) contra la malaria.

Dichos autores, realizan un estudio aleatorio, investigan 5 regímenes de vacunación con dosis fraccionadas retrasadas utilizando diferentes dosis y horarios de vacunación para evaluar su impacto en la inmunogenicidad de la vacuna y en la eficacia vacunal (EV) después de un desafío de malaria controlada en humanos (CHMI) realizado 3 meses después de la administración de la última dosis de la vacuna. Un total de 154 participantes se inscribieron en este ensayo (26 en cada grupo de vacuna y 24 controles de infectividad)⁸¹.

Los resultados mostraron todos los regímenes de vacunación fueron eficaces e inmunogénicos, pero, en comparación con los regímenes de 3 dosis (2 dosis completas seguidas de una dosis fraccionada retrasada), la EV y las concentraciones de anticuerpos contra CSP se redujeron en los participantes que recibieron solo 2 dosis de vacuna (1 dosis completa y una dosis fraccionada retrasada).

Se observó una tendencia a respuestas de anticuerpos más bajas en los participantes no protegidos y especialmente en aquellos del grupo de 2 dosis. Siguiendo la cinética de la respuesta de anticuerpos, las concentraciones disminuyeron gradualmente y aumentaron nuevamente después de la tercera dosis⁸¹.

Witte D et al.,⁸² en su estudio experimental se evaluaron la concentración media geométrica (CMG) de anticuerpos anti-CS en suero y la seguridad hasta los 18 meses de edad. El estudio fue un ensayo de fase II, abierto, aleatorizado y controlado, con 8 grupos en lactantes. Todos los grupos recibieron las vacunas estándar del PAI (Programa Ampliado de Inmunización).

La administración de 3 dosis de RTS, S/AS01E con un mes de diferencia resultó en una protección contra la malaria clínica del 45% en el grupo de edad de 5 a 17 meses y del 27% en el grupo de edad de 6 a 12 semanas durante un seguimiento de 18 meses después de la tercera dosis.

Los anticuerpos anti-CS obtuvieron títulos más bajos en la categoría de edad más joven, en la cual la edad promedio en la primera vacunación con RTS, S/AS01E fue de 7.1 semanas, en comparación con 10.6 meses en el grupo de edad más avanzada⁸².

Los resultados del presente estudio indican que la primera administración de RTS, S/AS01E en coadministración con las vacunas del PAI a una edad ligeramente más avanzada mejora las respuestas inmunológicas anti-CS⁸².

En resumen, este estudio observó que la administración de la primera dosis de la vacuna RTS, S/AS01E contra la malaria en lactantes a las 10 semanas de edad en un esquema de 10, 14 y 26 semanas resultó en niveles más altos de anticuerpos anti-CS en comparación con la administración a las 6 semanas de edad en un esquema de 6, 10 y 14 semanas. Este estudio, que incluyó una dosis neonatal de RTS, S/AS01E, mostró un perfil de seguridad aceptable pero una respuesta inmunológica reducida.

Datoo M et al.,⁸³, en estudio experimental, informa sobre la eficacia de la vacuna candidata contra la malaria preeritrocítica R21 en un ensayo de fase 2 en niños que viven en una zona endémica de malaria con alta transmisión en Burkina Faso. Para ello, se realizaron evaluaciones a 498 niños de 5 a 17 meses, y se excluyeron a 48. Se inscribieron 450 niños y recibieron al menos una vacuna. 150 niños se asignaron al grupo 1, 150 niños se asignaron al grupo 2 y 150 niños se asignaron al grupo 3. La última vacuna de la serie primaria se administró el 7 de agosto de 2019.

Con respecto a esta vacuna, se observó una eficacia del 77% en los niños que recibieron R21 más la dosis más alta del adyuvante MM, y se asoció con un aumento del 86% en los títulos de anticuerpos contra la repetición de proteína del circumsporozoito (CSP), NANP, en comparación con la dosis más baja de adyuvante después de la tercera vacuna.

Esta eficacia se estudió en un área de transmisión de malaria altamente estacional. Las vacunas R21/MM se administraron antes y durante el inicio de la temporada de malaria.

Matrix-M se ha administrado como adyuvante a decenas de miles de adultos en ensayos de vacunas para múltiples enfermedades, incluyendo la influenza y COVID-19, pero este es el primer informe sobre su uso en niños⁸³.

La vacuna candidata contra la malaria más avanzada, RTS, S/AS01, ha avanzado a ensayos piloto de implementación después de que un gran ensayo de fase 3 mostrara una eficacia del 36% en un seguimiento mediano de 48 meses, pero con una eficacia del 56% en niños de 5 a 17 meses en el primer año. Por su parte, la eficacia con R21 y la dosis más alta de adyuvante MM, administrada en su mayoría antes de la temporada de malaria, fue del 77%⁸³.

Los eventos adversos locales y sistémicos más comunes con RTS, S/AS01 en el ensayo de fase 3 fueron dolor en el lugar de la inyección, después del 12% de las dosis de la serie primaria, y fiebre después del 31% de las dosis de la serie primaria. Estos eventos parecieron ser menos frecuentes con R21/MM en este ensayo.

Un hallazgo sorprendente de la cinética de la respuesta de anticuerpos y la eficacia con RTS, S/AS01 fue que la inmunogenicidad de los anticuerpos después de una cuarta dosis de refuerzo alcanzó solo aproximadamente la mitad del nivel observado después de la tercera vacunación, y la eficacia disminuyó considerablemente con el tiempo.

Por el contrario, después de una cuarta dosis de R21/MM, los títulos de anticuerpos son comparables a los medidos después de la tercera dosis, lo que sugiere que la eficacia con esta nueva vacuna candidata podría ser mejor mantenida, al menos durante un segundo año de seguimiento; Esto se está evaluando actualmente.

Una ventaja importante de R21/MM se relaciona con su potencial para la fabricación a gran escala, lo cual será fundamental para el suministro de cientos de millones de dosis de vacunas requeridas anualmente para cada cohorte de nacimientos de niños en regiones endémicas de malaria en África. La dosis pediátrica de R21 es solo de 5 µg. El adyuvante de saponina, MM, carece del componente de adyuvante de monofosforil lípido A, que se

encuentra en otros adyuvantes y es menos complejo de fabricar, lo que permite un suministro a gran escala y a bajo costo de R21/MM⁸³.

El seguimiento de este ensayo de fase 2 continúa actualmente durante una segunda temporada de malaria, después de una dosis de refuerzo en junio de 2020, para determinar la durabilidad de esta alta eficacia de la vacuna. Un ensayo de fase 3 en cinco sitios africanos con diferentes niveles de transmisión de malaria y estacionalidad está en curso, con el objetivo de obtener la licencia de una vacuna segura, de bajo costo y alta eficacia, que pueda reducir sustancialmente la carga de enfermedad por malaria⁸³.

Generar recomendaciones a partir de la comparación de los perfiles epidemiológicos en torno a la prevención de la malaria en el contexto costarricense.

Tabla 9. Incidencia por malaria, en ambos sexos, según grupo etario en Costa Rica 1990-2019.

Ambos Sexos			
Año	5-14 años	15-49 años	50-74 años
1990	113,52	225,17	215,78
1991	196,94	382,39	365,59
1992	260,75	502,60	480,07
1993	305,65	586,84	560,40
1994	332,43	636,27	607,75
1995	341,76	652,22	623,24
1996	315,91	602,14	576,06
1997	252,96	483,32	463,07
1998	177,36	341,69	328,16
1999	113,79	223,11	215,11
2000	87,12	173,35	167,73
2001	89,20	177,20	171,61
2002	94,02	186,54	180,82
2003	99,76	197,74	191,82

2004	104,59	207,16	201,06
2005	106,69	211,19	204,96
2006	96,19	190,28	184,61
2007	70,88	140,11	135,88
2008	40,37	79,83	77,39
2009	14,42	28,63	27,75
2010	2,85	5,77	5,61
2011	1,84	3,74	3,63
2012	1,05	2,13	2,06
2013	0,46	0,95	0,92
2014	0,11	0,24	0,23
2015	0	0	0
2016	0	0	0
2017	0	0	0
2018	0	0	0
2019	0	0	0

Fuente: Elaboración propia con datos de la GBD⁸⁴.

En la tabla anterior, se contempla para el año 1995 un incremento en la tasa de incidencia para las tres poblaciones, siendo 15- 49 años las edades más afectadas para ambos sexos. Asimismo, en el año 2015 al 2019 no se reportaron casos de malaria.

Tabla 10. Prevalencia por malaria, en ambos sexos, según grupo etario en Costa Rica 1990-2019.

Ambos Sexos			
Año	5-14 años	15-49 años	50-74 años
1990	498,47	177,50	158,76
1991	627,63	223,28	200,01
1992	725,66	258,08	231,40
1993	793,61	282,39	253,34

1994	832,26	296,68	266,22
1995	842,81	301,33	270,42
1996	798,47	286,58	257,11
1997	697,40	251,31	225,36
1998	578,18	209,17	187,45
1999	478,79	173,75	155,68
2000	436,71	158,61	142,32
2001	441,24	160,26	144,00
2002	453,51	164,86	148,06
2003	468,38	170,43	152,93
2004	480,64	174,99	156,99
2005	485,10	176,54	158,67
2006	446,72	162,50	146,41
2007	355,37	129,34	116,73
2008	243,29	88,59	80,04
2009	142,15	51,78	46,79
2010	83,23	30,37	27,42
2011	57,11	20,87	18,83
2012	34,35	12,55	11,31
2013	16,27	5,93	5,35
2014	4,32	1,57	1,42
2015	0,00	0,00	0,00
2016	0,00	0,00	0,00
2017	0,00	0,00	0,00
2018	0,00	0,00	0,00
2019	0,00	0,00	0,00

Fuente: Elaboración propia con datos de la GBD⁸⁴.

Con base en la tabla anterior, se registra para el año 1995 un aumento en la tasa de prevalencia para las tres poblaciones, siendo las edades de 5-14 años más afectadas para ambos sexos. Por otra parte, no se registraron casos en el año 2015 al 2019 para ambos sexos.

Tabla 11. Mortalidad por malaria, en ambos sexos, según grupo etario en Costa Rica 1990-2019.

Ambos Sexos			
Año	5-14 años	15-49 años	50-74 años
1990	0,002	0,023	0,038
1991	0,002	0,021	0,036
1992	0,002	0,020	0,034
1993	0,002	0,019	0,032
1994	0,002	0,018	0,031
1995	0,002	0,018	0,030
1996	0,002	0,016	0,027
1997	0,002	0,015	0,025
1998	0,001	0,015	0,023
1999	0,001	0,014	0,022
2000	0,001	0,013	0,019
2001	0,001	0,012	0,018
2002	0,001	0,011	0,017
2003	0,001	0,010	0,016
2004	0,001	0,010	0,015
2005	0,001	0,009	0,013
2006	0,001	0,008	0,012
2007	0,001	0,007	0,010
2008	0,001	0,007	0,010
2009	0,001	0,007	0,009
2010	0,001	0,007	0,010
2011	0,001	0,006	0,009

2012	0,000	0,000	0,000
2013	0,000	0,000	0,000
2014	0,000	0,000	0,000
2015	0,000	0,000	0,000
2016	0,000	0,000	0,000
2017	0,000	0,000	0,000
2018	0,000	0,000	0,000
2019	0,000	0,000	0,000

Fuente: Elaboración propia con datos de la GBD⁸⁴.

Con respecto a la mortalidad por malaria, se observa que en el año 1990 se alcanza una mayor tasa de defunciones en población de 50-74 años para ambos sexos en comparación con los demás grupos etarios. Además, para el año 2012 hasta 2019 Costa Rica no presenta casos de muertes para ambos sexos en toda la población.

Tabla 12. Incidencia por malaria, del año 2015 al 2023.

Año	Número de casos
2015	8
2016	13
2017	25
2018	109
2019	140
2020	138
2021	228
2022	455
2023	89

Fuente: Elaboración propia con datos de Ministerio de Salud en su Boletín Epidemiológico N°12 de 2023 Dirección de Vigilancia de la Salud⁸⁵

Por otra parte, datos de la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud, menciona que en abril del 2023 se han identificado un total de 105 casos por malaria en la región Huetar Caribe⁸⁶.

Por otra parte, en cuanto a los grupos etarios con mayor afectación se identifican los rangos: 20 a 24 años, 30 a 34 años y 35 a 39 años⁸⁶.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

El Plasmodium es un parásito que pertenece a la clase de los protozoos. Este mediante de un vector, perteneciente al género anopheles pueden transmitir la enfermedad de un huésped humano a otro huésped humano. El género Plasmodium cuenta con más de 200 especies, de las cuales cinco de ellas son las que pueden infectar al ser humano, tales como: Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, Plasmodium knowlesi y Plasmodium falciparum.

Con respecto al mecanismo fisiopatológico de la malaria, el Plasmodium presenta dos fases: una sexual (que se desarrolla dentro del vector) y otra asexual (se desarrolla en el huésped humano). A su vez, dentro del huésped humano se desarrollan dos etapas: una primera etapa en las células hepáticas (fase exoeritrocítica) y la segunda etapa que ocurre en los hematíes (fase eritrocítica).

En relación con las manifestaciones clínicas, se divide en malaria no complicada y malaria severa. Este último causado principalmente por el Plasmodium falciparum.

Con base en el método diagnóstico para confirmar la enfermedad es la microscopía óptica, donde se examinan extensiones finas y gruesas. La primera permite la identificación de la especie y el porcentaje de eritrocitos infectados, mientras que la segunda se emplea para observar rápidamente gran número de eritrocitos.

Las prácticas de manejo para prevenir la malaria se basan en diferentes métodos de intervención. En primer lugar, se encuentran las intervenciones básicas: estas son las más utilizadas actualmente a nivel mundial, tienen evidencia de ser las más efectivas, entre ellas se encuentran: mosquiteros tratados con insecticidas y rociado residual intradomiciliaria. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que los vectores a veces generan resistencia a los insecticidas, lo que podría conllevar al contagio de la enfermedad. En segundo lugar, se cuenta con intervenciones complementarias, como son: el control de las fuentes de larvas, la cual evidenció en la Región Africana poca utilidad, comparado con las dos mencionadas anteriormente. En tercer lugar, se encuentran las medidas de protección, se mencionan: repelentes tópicos, ropa tratada con insecticida, repelentes espaciales, donde se concluyó que

cuentan con intervenciones pobres contra la malaria. Sin embargo, autores mencionan que ropa tratada con insecticidas puede tener algo de protección, pero, la evidencia es de baja certeza.

Además, otra práctica de manejo para prevención de la enfermedad es la quimioprofilaxis y la quimio prevención. La primera se debe considerar en personas que van a viajar a zonas endémicas donde la eficacia y la seguridad son valiosas, aunque debe considerarse que su efectividad es mayor en viajes cortos <28 días. La segunda, es muy eficaz en personas que habitan en zonas endémicas, donde la administración mensual de tratamiento durante la temporada de mayor incidencia por malaria conlleva una adecuada protección personal durante los primeros 28 días después de cada tratamiento.

Asimismo, se encuentra la vacuna estacional RTS, S/AS01 es la única vacuna contra la malaria que ha recibido una revisión regulatoria positiva, donde se evidencia más eficacia si se aplican las 3 dosis, y en edades mayores a 10 semanas. Por otra parte, un estudio experimental informa la vacuna pre eritrocítica R21 en su ensayo fase 2, donde se observó una eficacia del 77%, actualmente, se continúa con el seguimiento de este ensayo en fase 2.

Según perfil epidemiológico: la incidencia de la malaria en Costa Rica comenzó en aumento a partir del 2015 con 8 casos, para el 2023 Costa Rica cuenta con 89 casos reportados con base en el reporte del Ministerio de Salud.

De acuerdo con la tasa de prevalencia, la GBD reporta que para el año 1995 hubo un incremento de casos, siendo el rango de edad 5-14 años la más afectada, para el 2015 Costa Rica no cuenta con casos reportados.

Con respecto a la mortalidad, Costa Rica obtuvo en el año 1990 mayores defunciones en comparación al año 2012, donde no se reportó ningún caso de mortalidad, siendo las edades de 50-74 años las más afectada.

5.2 Recomendaciones

Con el propósito de disminuir la incidencia de malaria en comunidades locales, el sistema de atención primaria debería educar a la población costarricense sobre medidas preventivas por medio de charlas, redes sociales, folletos.

Es necesario fortalecer el sistema de vigilancia para abordar la prevenir de la malaria: evitando el desarrollo de vectores en los puntos de mayor incidencia. Además, tomar en cuenta la biología de parásito-vector, con el fin de disminuir la transmisión a poblaciones vulnerables por sus condiciones laborales.

Para lograr un adecuado manejo de la enfermedad, es fundamental capacitar al personal médico para realizar un buen diagnóstico clínico, asimismo, prescribir el tratamiento recomendado según las guías nacionales para prevenir recaídas y resistencia a los fármacos.

Implementar campañas por parte del Ministerio de Salud, que realicen intervenciones básicas, como: mosquiteros tratados con insecticidas, rociado residual intradomiciliario, fumigación espacial. Por otra parte, aplicar medidas de protección personal, a pesar de la baja certeza de prevención contra la malaria, ya que estas medidas protegen contra otros vectores.

Se propone solicitar colaboración por parte del gobierno para implementar medidas que ayuden a la población de bajos ingresos económicos llevando a cabo intervenciones tales como: mejoras en la infraestructura de las viviendas, donación de recursos que contribuyan a minimizar el la transmisión del vector.

Es recomendable que el Ministerio de Salud realice más estudios epidemiológicos con el propósito de obtener un mayor control de incidencia, prevalencia, mortalidad de la enfermedad.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2021 [consultado 21 octubre 2022]. Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030; 1,2,5,9,10. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240031357>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC; OMS; 2021 [consultado el 25 de setiembre del 2022]. Informe mundial de malaria 2021, material informativo, datos regionales y tendencias; 3, 6, 10, 14. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2021-regional-briefing-kit-spa.pdf?sfvrsn=338167b6_25&download=true
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2018 [consultado el 21 de octubre 2022]. E- 2020 ficha del país; 1,2. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272771/WHO-CDS-GMP-2018.11-Costa-Rica-spa.pdf?ua=1>
4. Caja Costarricense del Seguro Social. Plan de eliminación de la malaria en Costa Rica 2015-2020. Costa Rica: CCSS; 2015.
5. Ministerio de Salud Costa Rica [Internet]. Costa Rica: MS; 2020 [consultado el 01 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/component/search/?searchword=Malaria&ordering=newest&searchphrase=all&limit=20>
6. Castro J, Munguía M, Ávila M. Malaria: una actualización. Acta Méd. Costarric [Internet]. 2002 [consultado el 29 de setiembre del 2022]; 44(3): 1, 2, 4. Disponible

en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022002000300003

7. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2016 [consultado el 02 de octubre del 2022]. Tinción de giemsa de extensiones de sangre para el diagnóstico microscópico del paludismo; 1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340509/WHO-HTM-GMP-MM-SOP-2016.07a-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. World Health Organization [Internet]. Switzerland: OMS; 2008 [consultado el 13 de junio del 2023]. World malaria report 2008; 9-15. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563697>
9. European Centre for Disease Prevention. Malaria. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2021[consultado el 13 de junio del 2023]. Annual epidemiological report for 2019; 2-5. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-malaria-2019.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-malaria-2019.pdf)
10. European Centre for Disease Prevention. Malaria. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2023 [consultado el 13 de junio del 2023]. Annual epidemiological report for 2020; 2-5. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-malaria-2020.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-malaria-2020.pdf)
11. Rodríguez MH, Betanzos AF, Grupo de Trabajo de Malaria del Sistema Mesoamericano de Salud Pública. Plan de mejoramiento del control de la malaria hacia su eliminación en Mesoamérica. Salud Publica Mex [Internet]. 2011 [citado el

- 9 de junio del 2023]; 53 (3): S333-S348. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53s3/a07v53s3.pdf>
12. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC; OMS; 2021 [consultado el 27 de setiembre del 2022]. Informe mundial de malaria 2021, material informativo, mensajes principales; 3, 5, 8, 11, 15, 18, 20. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2021-global-briefing-kit-spa.pdf?sfvrsn=8e5e915_23&download=true
 13. Vargas M, Organización Panamericana de la Salud [Internet]. San José, Costa Rica: OPS/OMS; 2001 [consultado el 9 de junio del 2023]. Diagnóstico situacional de la Malaria y el uso del DDT en Costa Rica; 196. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.binasss.sa.cr/opac-ms/media/digitales/Diagn%C3%B3stico%20situacional%20de%20la%20malaria%20y%20el%20uso%20de%20DDT%20en%20Costa%20Rica.pdf>
 14. Vargas G. Distribución y evolución de la malaria en Costa Rica. Un enfoque geográfico [Internet]. 1994 [citado el 09 de junio del 2023]; 22 (1): 1-14. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4796391>
 15. Ávila M.L. Epidemiología de la malaria en Costa Rica. AMC [Internet]. 2008 [citado el 09 de junio del 2023]; 50 (2): 72-74. Disponible en: <https://doi.org/10.51481/amc.v50i2>
 16. Alvarado Y, Angulo J, Badilla X, Araya I, Mora M, Navarro J, et al. CENDEISSS [Internet]. Costa Rica: Caja Costarricense del Seguro Social; 2020 [consultado el 28 de setiembre del 2022]. Protocolo para la atención de la persona con malaria según nivel de atención; 1,7,8. Disponible en: <https://www.cendeisss.sa.cr/wp/wp->

<content/uploads/2022/04/Protocolo-para-la-Atencion-de-la-persona-con-Malaria-segun-nivel-de-atencion.pdf>

17. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2022 [consultado el 10 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/frequently-asked-questions>

18. De La Guardia M, Ruvalcaba C. La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria. JONNPR [Internet]. 2020 [citado el 10 de octubre del 2022]; 5(1): 81-90. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000100081

19. Herrero S. Formalización del concepto de salud a través de la lógica: impacto del lenguaje formal en las ciencias de la salud. Ene. [Internet]. 2016 [consultado el 22 de octubre del 2022]; 10(2). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2016000200006&lng=es.

20. Whittembury A. El perfil epidemiológico y el análisis de situación del país [Internet]. Perú; 2007 [consultado el 9 de octubre del 2022]. Disponible en: <http://www.esperantra.org/biblioteca/peaepweb.pdf>

21. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington DC: OPS; 2020 [consultado el 10 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-glosario-sobre-brotes-epidemias-recurso-para-periodistas-comunicadores>

22. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2023 [consultado el 17 de abril de 2023]. Paludismo [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria#>
23. Phillips M, Burrows J, Manyando C, Huijsduijnen R, Van Voorhis W y Wells T. Malaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3 (17050): 1-24
24. Mitchell S, Kakani E, South A, Howell P, Waterhouse R, Catteruccia F. Evolution of sexual traits influencing vectorial capacity in anopheline mosquitoes. *Science*. 2015; 347 (6225): 985-988.
25. Mitchell S y Catteruccia F. Anopheline Reproductive Biology: Impacts on Vectorial Capacity and Potential Avenues for Malaria Control. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2017 [citado el 18 de junio del 2023]; 7(12): 1-15. Doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025593>
26. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Estados Unidos: CDC; [consultado el 18 de junio del 2023]. Biology [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html#tabs-1-5>
27. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Estados Unidos: CDC; [consultado el 18 de junio del 2023]. Biology [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/about/life-cycles/anopheles.html#print>
28. Spencer L, Mendoza E, Louro A. Mecanismos de invasión del esporozoíto de Plasmodium en el mosquito vector Anopheles. *Bionatura* [Internet]. 2016 [citado el 19 de junio del 2021]; 1 (3): 146-151. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.revistabionatura.com/files/plasmodium-2.pdf>

29. Hollin T, Gupta M, Lenz T, Le Roch K. Dynamic Chromatin Structure and Epigenetics Control the Fate of Malaria Parasites. *Trends Genet.* 2021; 37 (1): 73-82.
30. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Estados Unidos: CDC; [consultado el 21 de junio del 2023]. *Biology* [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
31. Ministerio de Salud, Caja Costarricense de Seguro Social, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Norma de Malaria. 2a ed. San José, Costa Rica: El Ministerio; 2016.
32. Chandy J. Malaria (Plasmodium). En: Kliegman, Geme St, Blum, Shah, Tasker, Wilson. Nelson. Tratado de Pediatría. 21a ed. España: Copyright ©; 2020. 1851- 1863.
33. Barry A, Hansen D. Naturally acquired immunity to malaria. *Parasitology* [Internet]. 2016 [citado el 21 de junio del 2023]; 143 (2): 125-128. Disponible en: DOI: [10.1017/S0031182015001778](https://doi.org/10.1017/S0031182015001778)
34. Cowman A, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. *Cell* [Internet]. 2016 [citado el 21 de junio del 2023]; 167(3): 610–624. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.055>
35. Milner D. Malaria Pathogenesis. *CSH* [Internet]. 2018 [citado el 26 de junio del 2023]; 8 (1): 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025569>

36. Ashley E, Pyae A, Woodrow C. Malaria. *Lancet* [Internet]. 2018 [citado el 26 de junio del 2023]; 391(10130): Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6)
37. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Estados Unidos: CDC; [consultado el 26 de junio del 2023]. Disease [4 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>
38. Smith J, Rowe A, Higgins M, Lavstsen T. Malaria's deadly grip: cytoadhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Cell Microbiol* [Internet]. 2013 [citado el 26 de junio del 2023]; 15(12): 1976–1983. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cmi.12183>
39. Moreno D, Ruíz J, Patarroyo M. Reticulocytes: *Plasmodium vivax* target cells. *Biol Cell* [Internet]. 2013 [citado el 26 de junio del 2023]; 105(6): 251–260. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/boc.201200093>
40. Plewes K, Leopold S, Kingston H, Dondorp A. Malaria: What's New in the Management of Malaria? *Infect Dis Clin N Am* [Internet]. 2019 [citado el 26 de junio del 2023]; 33(1): 39–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.002>
41. Chiodini P. Malaria diagnostics: now and the future. *Parasitology* [Internet]. 2014 [citado el 26 de junio del 2023]; 141(14): 1873–1879. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0031182014001371>
42. Shahbodaghi S, Rathjen N. Malaria: Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician*. 2022; 106 (3): 270-278.

43. Ministerio de Salud, Caja Costarricense Seguro Social, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Costa Rica: Ministerio de Salud; [consultado el 27 de junio del 2023]. Protocolo de vigilancia para malaria y estrategia nacional para la eliminación y prevención del restablecimiento de la transmisión de la malaria en Costa Rica; 34-43. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-guias-y-lineamientos/protocolos-vigilancia-de-la-salud/5902-protocolo-de-vigilancia-para-malaria-y-estrategia-nacional-para-la-eliminacion-y-prevencion-del-restablecimiento-de-la-transmision-de-malaria-en-costa-rica/file>
44. Coban C. The host targeting effect of chloroquine in malaria. *Current Opinion in Immunology*. 2020; 66: 98-107.
45. Jiménez D. Mecanismos de acción de antiparasitarios (I) Antiprotozoarios [Trabajo fin de grado]. Madrid: Universidad Complutense; 2019.
46. Organización Mundial de la Salud [Internet] Washington DC: OMS; 2019 [consultado el 29 de junio del 2023]. Guidelines for malaria vector control; 34-57. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310862/9789241550499-eng.pdf>
47. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Estados Unidos: CDC; [consultado el 29 de junio del 2023]. Insecticide-treated bed nets; [2 pantallas aprox.]. Disponible en: https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/itn.html

48. Organización Mundial de la Salud [Internet] Washington DC: OMS; 2017 [consultado el 29 de junio del 2023]. Manual de operaciones de rociado residual intradomiciliario (RRI) para controlar y eliminar la transmisión del paludismo; 3-31. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259838/9789243508948-spa.pdf?sequence=1>
49. Organización Mundial de la Salud [Internet] Washington DC: OMS; 2022 [consultado el 29 de junio del 2023]. Manual for monitoring insecticide resistance in mosquito vectors and selecting appropriate interventions; 45-47. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051089>
50. Organización Mundial de la Salud [Internet] Washington DC: OMS; 2013 [consultado el 29 de junio del 2023]. Seasonal Malaria Chemoprevention with sulfadoxine–pyrimethamine plus amodiaquine in children; 3-9. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85726/9789241504737_eng.pdf
51. Organización Mundial de la Salud [Internet] Washington DC: OMS; 2022 [consultado el 29 de junio del 2023]. Parte epidemiológico semanal; 61-80. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352332/WER9709-spa.pdf?sequence=17&isAllowed=y>
52. Organización Mundial de la Salud [Internet] Washington DC: OMS; 2019 [consultado el 29 de junio del 2023]. World malaria report 2019; 4-12 y 98-106. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565721>

53. Organización Mundial de la Salud [Internet] Washington DC: OMS; 2022 [consultado el 29 de junio del 2023]. Informe mundial de malaria 2022; 3-4. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/world/material-informativo-mensajes-principales-informe-mundial-de-malaria-2022>
54. Rodríguez R, Chaves L. Parasite Removal for Malaria Elimination in Costa Rica. Trends in Parasitology [Internet]. 2019 [citado el 29 de junio del 2023]; 35 (8): 585-588. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.04.007>
55. Gutiérrez J [Internet]. Técnicas para el proceso de búsqueda, acceso y selección de información digital: los operadores. Publicaciones Didácticas, 393-396.
56. Lubinda J, Haque U, Bi Y, Hamainza B, Moore A. Near-term climate change impacts on sub-national malaria transmission. Sci Rep. 2021; 11 (751): 1-10.
57. Nobre A, Valente F, Da Silva F, Padilha F, Brandão H, Tadei W, et al. Seasonality modulates the direct and indirect influences of forest cover on larval anopheline assemblages in western Amazônia. Sci Rep. 2021; 11 (12721): 1-3.
58. Eld M, Hammar U, Arnot D, Beck H, Garcia A, Liljander A, et al. Multiplicity of Asymptomatic Plasmodium falciparum Infections and Risk of Clinical Malaria: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participant Data. J. Infect. Dis. 2020; 221: 775-777.

59. Lee H, Georgiadou A, Walther M, Nwakanma D, Stewart L, Levin M, et al. Integrated pathogen load and dual transcriptome analysis of systemic host-pathogen interactions in severe malaria. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10: 1,2,11.
60. Leffler E, Band G, Busby G, Kivinen K, Le Q, Clarke G, et al. Resistance to malaria through structural variation of red blood cell invasion receptors. *Sci. Transl. Med.* 2017; 356: 1-11.
61. Agarwal R, Choi L, Johnson S, Takwoingi Y. Rapid diagnostic tests for *Plasmodium vivax* malaria in endemic countries (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11: 1-3.
62. Wilairatana P, Mahannop P, Tussato T, Hayeedoloh I, Boonhok R, Kwanhian W, et al. C-reactive protein as an early biomarker for malaria infection and monitoring of malaria severity: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11: 1,2,4,5,12,13.
63. Pryce J, Taylor M, Fox T, Hine P. Pironaridina-artesunato para el tratamiento del paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum*. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022; 6 (CD006404). 1-28.
64. Graves P, Choi L, Gelband H, Garner P. Primaquine or other 8-aminoquinolines for reducing *Plasmodium falciparum* transmission. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2018; 2 (2), 1-26.

65. Commons R, Simpson J, Thriemer K, Chu C, Douglas N, Abreha T et al. The haematological consequences of *Plasmodium vivax* malaria after chloroquine treatment with and without primaquine: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Med.* 2019 17 (1): 2-10.
66. Aung P, Soe M, Soe T, Lwin T, Win K. Factors hindering coverage of targeted mass treatment with primaquine in a malarious township of northern Myanmar in 2019–2020. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 5963.
67. Chaves L, Huber J, Rojas O, Ramírez M, Romero L, Gutiérrez J et al. Malaria Elimination in Costa Rica: Changes in Treatment and Mass Drug Administration. *Microorganisms.* 2020; 8 (7): 8-12.
68. Rahmasari F, Asih P, Dewayanti F, Rotejanaprasert C, Charunwatthana P. Drug resistance of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* isolates in Indonesia. *Malar J.* 2022; 21 (354): 1-32.
69. Cubillos A, Porrás A, Rico, A. Eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*, revisión sistemática y metaanálisis. *Biomédica revista del Instituto Nacional de Salud.* 2022 42 (2): 364–377.
70. Barreaux P, Ranson H, Foster G, McCall P. Pyrethroid-treated bed nets impair blood feeding performance in insecticide resistant mosquitoes. *Sci Rep.* 2023; 13 (10055): 1-11.

71. Oliver S, Lyons C, Brooke B. The effect of blood feeding on insecticide resistance intensity and adult longevity in the major malaria vector *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae). *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 1-9.
72. Sousa J, De Albuquerque B, Rodrigues J, Suárez M. Use and retention of long-lasting insecticidal nets (LLINs) in a malaria risk area in the Brazilian Amazon: a 5-year follow-up intervention. *Malaria Journal.* 2019; 18 (1): 3-13.
73. Van den Berg H, Da Silva H, Al-Eryani S, Chanda E, Nagpal B, Knox B, Velayudhan R, Yadav R. Recent trends in global insecticide use for disease vector control and potential implications for resistance management. *Sci Rep.* 2021; 11 (23867): 1-12.
74. Syme T, Gbegbo M, Obuobi D, Fongnikin A, Agbevo A, Todjinou D, Ngufor C. Pyrethroid-piperonyl butoxide (PBO) nets reduce the efficacy of indoor residual spraying with pirimiphos-methyl against pyrethroid-resistant malaria vectors. *Sci Rep.* 2022; 12 (6857): 1-13.
75. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ. Mosquito repellents for malaria prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 2 (CD011595): 1-3.
76. Islam N, Wright S, Lau C, Doi S, Mills D, Clark J, Clements A, Furuya-Kanamori L. Efficacy of a 3-day pretravel schedule of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis: a network meta-analysis. *J Travel Med.* 2021; 28 (5): 2-8.

77. Mahittikorn A, Mala W, Wilairatana P, Siri S, Masangkay F, Kotepui K, Kotepui M. Prevalence, anti-malarial chemoprophylaxis and causes of deaths for severe imported malaria: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2022; 49 (2022): 1-9.
78. Cairns M, Ceesay S, Sagara I, Zongo I, Kessely H, Gamougam K, et al. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) treatments when SMC is implemented at scale: Case-control studies in 5 countries. *PLoS Med.* 2021; 18 (9): 1-19.
79. Cohee L, Opondo C, Clarke S, Halliday K, Cano J, Shipper A et al. Preventive malaria treatment among school-aged children in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Glob Health.* 2020; 8 (12): E1499- E1511.
80. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga R, Diarra M, et al. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *N Engl Med.* 2021; 385 (11): 1005–1017.
81. Moon J, Ockenhouse C, Regules, J, Vekemans J, Lee C, Chuang I, et al. A Phase IIa Controlled Human Malaria Infection and Immunogenicity Study of RTS,S/AS01E and RTS,S/AS01B Delayed Fractional Dose Regimens in Malaria-Naive Adults. *J Infect Dis.* 2020; 222(10), 1681–1691.
82. Witte D, Cunliffe N, Turner A, Ngulube E, Ofori-Anyinam O, Vekemans J, et al. Safety and Immunogenicity of Seven Dosing Regimens of the Candidate RTS,S/AS01E

Malaria Vaccine Integrated Within an Expanded Program on Immunization Regimen: A Phase II, Single-Center, Open, Controlled Trial in Infants in Malawi. *The Pediatric Infect Dis J.* 2018; 37 (5), 483–491.

83. Dattoo M, Natama M, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10287), 1809–1818.

84. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization [Internet]. Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2020 [consultado el 15 de julio del 2023]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.

85. Ministerio de Salud [Internet]. Costa Rica: Ministerio de Salud; 2023 [consultado el 15 de julio del 2023]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/boletines/boletines-vigilancia-vs-enfermedades-de-transmision-vectorial/boletines-epidemiologicos-2023/6346-boletin-epidemiologico-n-12-1/file>

86. Ministerio de Salud [Internet]. Costa Rica: Ministerio de Salud; 2023 [consultado el 15 de julio del 2023]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/60-noticias-2023/1553-brote-de-malaria-alcanza-los-105-casos-en-la-region-huetar-caribe#:~:text=Seg%C3%BAAn%20datos%20de%20la%20Direcci%C3%B3n,y%20El%20r%C3%B3tulo%2C%20seguido%20del>

CAPÍTULO VII. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor¹/Revista² /Año³	Re 4	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia⁵	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Lubinda J, Haque U, Bi Y, Hamainza B, Moore A. /Nature Research/2021	56	Near-term climate change impacts on sub-national malaria transmission	Casos y controles	3	Poblaciones estimadas a nivel de distrito a partir de modelos de crecimiento de población exponencial intercensal y post censal.	Datos epidemiológicos de malaria recopilados de manera rutinaria y se ajustaron para informar sobre la integridad, la ausencia, la búsqueda de tratamiento y los valores atípicos a nivel de distrito. ecológicos. Las variables ambientales se	Se observó una diferencia significativa en los patrones espaciales y temporales de la malaria durante el período de estudio. El aumento de la temperatura mínima provoca un aumento posterior de la malaria, al igual que una disminución de la temperatura máxima.

					<p>obtuvieron a partir de conjuntos de datos de imágenes satelitales. Los datos de precipitación diaria se extrajeron del archivo del Grupo de Riesgos Climáticos. Los datos diarios de temperatura se obtuvieron del Reanálisis del Sistema de Pronóstico Climático y el índice de vegetación normalizado (NDVI) se obtuvo</p>	<p>El estudio demostró, que los cambios en los factores ambientales a pequeña escala a corto plazo juegan un papel importante en la compleja matriz de factores que influyen en las tasas de malaria. Como tal, estos deben incorporarse como parte del monitoreo y análisis continuos de las tasas y en la planificación de la eliminación a nivel subnacional.</p>
--	--	--	--	--	---	--

						de Copernicus Global Land Service.	
Nobre A, Valente F, Da Silva F, Padilha F, Brandão H, Tadei W, et al/Nature/2021	57	Seasonality modulates the direct and indirect influences of forest cover on larval anopheline assemblages in western Amazônia	Estudio cuasi experimental	4	Manaus, capital de Amazonas, tiene un área de 11.401.092 km ² y una población estimada de 2.182.763 habitantes. Larvas de Anopheles.	Crearon hábitats artificiales, promoviendo la colonización de vectores de malaria, utilizando modelos de ecuaciones estructurales para investigar los efectos directos e indirectos de la cubierta forestal en los hábitats de las larvas y los conjuntos de ano- felinos en diferentes estaciones.	Encontraron 3474 larvas en la época seca y 6603 en la época lluviosa, totalizando diez especies y confirmando la presencia de vectores de malaria en todos los sitios. La aplicación de la gestión integrada se puede realizar durante ambas temporadas. Sin embargo, sugieren que la estación seca es el momento óptimo porque los hábitats de las larvas son más

							limitados, de menor volumen y más accesibles para aplicar técnicas de control de vectores.
Eld M, Hammar U, Arnot D, Beck H, Garcia A, Liljander A, et al/The Journal of Infectious Diseases/2020	58	Multiplicity of Asymptomatic Plasmodium falciparum Infections and Risk of Clinical Malaria: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participant Data	Revisión sistemática de casos y controles	3	Estudios donde la población cumpliera con los criterios de inclusión: residencia en un área endémica de malaria, estado asintomático al inicio, seguimiento prospectivo,	Identificaron estudios en los que las infecciones por Plasmodium falciparum se genotiparon en individuos asintomáticos que fueron seguidos prospectivamente con respecto a la incidencia de malaria clínica. Los datos de participantes individuales se	Las infecciones asintomáticas multiclonales se asociaron con un riesgo subsiguiente algo mayor de paludismo clínico en los niños más pequeños, seguido de una disminución inicial del riesgo con la edad, independientemente de la intensidad de la transmisión.

					tratamiento con medicamentos antipalúdicos solo si el participante presentó paludismo clínico y no para eliminar infecciones asintomáticas	combinaron de 15 estudios (n = 3736 individuos).	Concluyeron que el número de clones en asintomáticos en infecciones por Plasmodium falciparum se asocia con diferentes riesgos de paludismo clínico posterior según la edad y la intensidad de la transmisión.
Lee H, Georgiadou A, Walther M, Nwakanma D, Stewart L, Levin M, et al/ Science Translational Medicine/2018	59	Integrated pathogen load and dual transcriptome analysis of systemic host-pathogen	Revisión sistemática de casos y controles	3	Análisis de transcriptoma dual en muestras de 46 niños gambianos infectados con malaria	Utilizaron la secuenciación dual de ARN para identificar la expresión génica simultánea del huésped y del parásito y sus	Observaron una variación asociada a la gravedad en la expresión de los genes del parásito, que determinan la citoadhesión al endotelio vascular, la

		interactions in severe malaria.			para revelar los mecanismos que impulsan la fisiopatología	interacciones sistémicas asociadas con la gravedad de la enfermedad Plasmodium falciparum paludismo en humanos.	rigidez de los eritrocitos infectados y la tasa de crecimiento del parásito. Los análisis de coexpresión revelaron interacciones entre humanos y Plasmodium falciparum, con una importante co-regulación de los genes de traducción en la malaria grave entre el huésped y el parásito.
Leffler E, Band G, Busby G, Kivinen K, Le Q, Clarke G, et	60	Resistance to malaria through structural variation of red	Casos y controles	3	Generaron datos de secuencias	Usaron 765 genomas humanos recién	Analizaron variantes de gran número de copias (CNV) utilizando

<p>al/ Science Translational Medicine/2017</p>		<p>blood cell invasion receptors.</p>			<p>adicionales de poblaciones del África subsahariana y desarrollaron un enfoque analítico para caracterizar la variación estructural este locus complejo.</p>	<p>secuenciados de 10 grupos étnicos africanos junto con datos del Proyecto 1000 Genomas.</p>	<p>profundidad de lectura de secuenciación y descubrieron una amplia diversidad estructural. Al imputar de este panel de referencia a 4579 casos de malaria severa y 5310 controles de tres poblaciones africanas, encontraron que una CNV compleja, aquí llamada DUP4, está asociada con la resistencia a la malaria severa. Los resultados</p>
--	--	---	--	--	--	---	--

							identifican una variante específica que codifica proteínas híbridas de glicoforina está asociada con la protección.
Agarwal R, Choi L, Johnson S, Takwoingi Y/ Cochrane Database of Systematic Reviews/2020	61	Rapid diagnostic tests for Plasmodium vivax malaria in endemic countries (Review).	Revisión sistemática y metanálisis	1	Los estudios se realizaron en Etiopía, dos en India y uno en Bangladesh, Brasil, Colombia y Sudán.	Estudios que compararan las PDR con un estándar de referencia (microscopía o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de sangre de pacientes que asisten a centros de salud ambulatorios con síntomas sugestivos de	Se incluyeron 10 estudios que evaluaron la precisión de seis marcas diferentes de PDR (prueba CareStart Malaria Pf/Pv Combo, prueba Falcivax Device Rapid, prueba Immuno-Rapid Malaria Pf/Pv, prueba SD Bioline Malaria Ag Pf/Pv, prueba OnSite Pf/Pv and Test Malaria Pf/Pv rapid

						paludismo en P. vivax en áreas endémicas.	test) para detectar P. vivax malaria. Se encontró que la prueba CareStart Malaria Pf/Pv Combo es altamente sensible y específica en comparación con la microscopía para detectar P. vivax n la atención de la salud ambulatoria en entornos endémicos.
WilairatanaP, Mahannop P, Tussato T, Hayeedoloh I, Boonhok R, Kwanhian W, et al./ Scientific Reports/2021.	62	C-reactive protein as an early biomarker for malaria infection and monitoring of malaria severity: a meta-analysis.	Revisión sistemática y metanálisis	1	Lugares de estudio: África, Europa, Asia y América.	Las diferencias en PCR entre paludismo grave y paludismo no complicado, paludismo no complicado y paludismo	El estudio demostró que los niveles de PCR fueron significativamente más altos en pacientes con malaria grave que en aquellos con malaria sin

					<p>asintomático, paludismo complicado controles febriles/sanos, paludismo asintomático controles febriles/sanos se estimaron utilizando efectos aleatorios modelos, se incluyeron veintinueve estudios para el metanálisis.</p>	<p>complicaciones, en pacientes con malaria sin complicaciones que en aquellos con malaria asintomática, en pacientes con malaria sin complicaciones que en controles febriles o sanos, y en pacientes con paludismo asintomático que en controles febriles o sanos.</p> <p>Los resultados sugieren que la PCR podría usarse como un biomarcador temprano para la infección por malaria y el control de la</p>
--	--	--	--	--	---	--

							gravedad de la malaria.
Pryce J/ Cochrane Database of Systematic Reviews/ 2022	63	Pironaridina- artesanato para el tratamiento del paludismo no complicado por Plasmodium falciparum.	Revisión bibliográfica	5	Se incluyeron 4465 participantes de 13 lugares de África y 1246 participantes de cinco lugares de Asia. El análisis incluyó a 541 niños de menos de cinco años.	Se realizaron búsquedas en el Registro especializado del Grupo Cochrane de Enfermedades infecciosas (Cochrane Infectious Diseases Group); en el Registro Cochrane central de ensayos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), publicado en la Biblioteca	El pironaridina- artesanato fue eficaz contra la malaria no complicada por Plasmodium falciparum, logrando una tasa de fracaso del tratamiento ajustada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de <5% a los días 28 y 42, y puede ser al menos igual o mejor que las terapias combinadas a base de artemisinina (ACT) existentes. El pironaridina-

						Cochrane; MEDLINE; Embase y LILACS...	artesonato causa un aumento cuatro veces mayor en el riesgo de alanina aminotransferasa (ALT) elevada y probablemente causa un aumento dos veces mayor en el riesgo de aspartato transaminasa (AST) elevada.
Graves P et al./ The Cochrane database of systematic reviews/ 2018.	64	Primaquine or other 8- aminoquinolines for reducing Plasmodium falciparum transmission	Revisión bibliográfica	5		Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas, el Registro Cochrane Central de Ensayos	Una dosis única baja de primaquina (0.25 mg/kg) agregada a la terapia combinada a base de artemisinina para el tratamiento de la malaria reduce la infectividad de las personas a los

					Controlados (CENTRAL), publicado en la Biblioteca Cochrane, y en el portal de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (ICRTP) utilizando los términos de búsqueda "malaria*", "falciparum", "primaquina", "8-aminoquinolina" y ocho nombres de fármacos 8AQ.	mosquitos en el día 3-4 y el día 8, y parece ser tan efectiva como las dosis más altas. El efecto absoluto es mayor en el día 3 o 4 y menor en el día 8, en parte debido a la menor infectividad en el grupo de control.
--	--	--	--	--	--	--

Commons R et al. / BMC Medicine/ 2019.	65	The haematological consequences of Plasmodium vivax malaria after chloroquine treatment with and without primaquine: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient data meta-analysis.	Revisión sistemática y meta análisis.	1	En total, se incluyeron 3421 pacientes de 29 estudios: 1692 (49.5%) con estado normal de G6PD, 1701 (49.7%) con estado desconocido y 28 (0.8%) individuos deficientes o borderline.	Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, Web of Science, Embase y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de acuerdo con las directrices de Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis (PRISMA).	La primaquina tiene el potencial de reducir la anemia relacionada con la malaria en el día 42 y más allá al prevenir la parasitemia recurrente. Su implementación generalizada requerirá un diagnóstico preciso de la deficiencia de G6PD para reducir el riesgo de hemólisis inducida por fármacos en individuos vulnerables.
Aung P et al./ Scientific Reports/ 2023.	66	Factors hindering coverage of targeted mass treatment with	Diseño exploratorio transversal	4	En las cinco aldeas seleccionadas, la población	El estudio incorporó un diseño transversal de métodos mixtos que	Solo la mitad de la población objetivo completó el TPT después de excluir a

		primaquine in a malarious township of northern Myanmar in 2019–2020.			total es de 2322 personas.	incluyó la recolección de datos cuantitativos y cualitativos entre personas que viven en un municipio endémico de P. vivax en el norte de Myanmar desde agosto de 2019 hasta julio de 2020.	los participantes no elegibles y a los miembros de la comunidad que estaban ausentes durante parte o toda la duración del estudio (por ejemplo, aquellos que estaban fuera de las aldeas por motivos de trabajo). Un enfoque alternativo, como proporcionar un régimen más corto de PQ durante la temporada seca, puede aumentar la adherencia entre algunos participantes.
Chaves L et al./	67	Malaria Elimination in	Revisión bibliográfica	5	NA	Utilizaron los datos de vigilancia	Un objetivo más amplio y deseable es

<p>Microorganisms / 2020</p>		<p>Costa Rica: Changes in Treatment and Mass Drug Administration.</p>				<p>anuales de malaria por condado, provenientes de la base de datos de vigilancia epidémica del Ministerio de Salud de Costa Rica, desde 1976. Cada caso fue confirmado mediante examen de gota gruesa (Figura 1). Se sumaron los casos de malaria por año para la Región Huétar Norte (HNR), la Región Central (HCR) y el resto del país.</p>	<p>mejorar la calidad de vida en las comunidades actualmente afectadas por el paludismo en Costa Rica y en otras partes de Mesoamérica y México. Los distritos de Pocosol y Cutris, donde el paludismo tiene una mayor carga de casos en Costa Rica, se encuentran en el décimo percentil más bajo de desarrollo humano en el país [46]. Estos distritos tienen una de las peores coberturas de servicios públicos</p>
----------------------------------	--	---	--	--	--	--	--

							[46] y corren el riesgo de verse afectados por otras enfermedades infecciosas asociadas a la pobreza.
Rahmasari F et al./ Malaria Journal/ 2022.	68	Drug resistance of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax isolates in Indonesia.	Revisión bibliográfica	5	NA	La revisión se llevó a cabo siguiendo un protocolo predefinido y se describió según las recomendaciones de los Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA).	Se examinaron los genes de polimorfismo relacionados con la resistencia a CQ, SP y recientemente a ACT en aislados de campo de P. falciparum y P. vivax en Indonesia. Los hallazgos sugieren que la prevalencia de genotipos alterados sigue siendo dominante más de 20 años después de que

							CQ fuera retirado de esta región.
Cubillos A et al./Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud/ 2022	69	Eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y tratamiento de la malaria por Plasmodium vivax, revisión sistemática y metaanálisis.	Revisión sistemática y meta análisis	1		La pregunta PICOT (population, patients, people) contempló los siguientes componentes: una población de adultos (>16 años) con diagnóstico parasitológico de malaria no complicada por P. vivax; intervención de profilaxis o tratamiento; comparación de la administración de las 8-aminoquinole.nas	La tafenoquina es más eficaz que el placebo para prevenir las recaídas de malaria por P. vivax durante un seguimiento de seis meses a partir de evidencia de certeza moderada. Sin embargo, las recaídas de la malaria por P. vivax pueden ocurrir incluso más tarde, probablemente hasta un año después, situación que amerita investigaciones futuras.

						y placebo; resultado expresado como eficacia, y el periodo de 2009 a 2019.	
Barreaux P et al./ Scientific Reports/ 2023.	70	Pyrethroid-treated bed nets impair blood feeding performance in insecticide resistant mosquitoes	Estudio experimental	1	Población de mosquitos. La cepa VK7 y cepa Kisumo.	La cepa VK7 de <i>An. coluzzii</i> fue colonizada en 2014 en Burkina Faso. Tiene una alta intensidad de resistencia a los piretroides debido a la presencia de alelos resistentes del canal de sodio dependiente de voltaje, el sitio objetivo de los piretroides, y una expresión elevada	Las ITNs estándar aún conservan su funcionalidad contra los mosquitos resistentes a los insecticidas al reducir el éxito de la alimentación sanguínea, por lo que deberían seguir utilizándose en lugar de las redes sin tratar para ayudar a reducir el potencial de transmisión de los mosquitos resistentes.

						de P450s. La cepa Kisumu se originó en Kenia en 1975 y es susceptible a los piretroides.	
Oliver S, et al./ Scientific Reports/ 2022.	71	The effect of blood feeding on insecticide resistance intensity and adult longevity in the major malaria vector <i>Anopheles funestus</i> (Diptera: Culicidae)	Cohortes prospectivas y retrospectivas	2	Utilizaron cepas de <i>An. Funestus</i> .	Se utilizaron dos cepas de <i>An. funestus</i> criadas en laboratorio en este estudio: FUMAZ, una cepa colonizada del sur de Mozambique en 2000, y FUMAZ-R, que fue seleccionada a partir de FUMAZ por resistencia a los piretroides.	La supervivencia disminuyó significativamente con el aumento de la edad en ambas cepas. Las múltiples tomas de sangre resultaron en tiempos de supervivencia más largos para ambas cepas, y no hubo diferencia significativa en la supervivencia entre FUMAZ-R y FUMAZ. Las hembras

							que no fueron alimentadas con sangre experimentaron una mortalidad más alta que aquellas que fueron alimentadas con sangre.
Oliveira J et al./ BMC/ 2019.	72	Use and retention of long-lasting insecticidal nets (LLINs) in a malaria risk area in the Brazilian Amazon: a 5-year follow-up intervention	Estudio de casos y controles	3	El estudio contó con la participación de 208 individuos.	Dos localidades (Bacabal-río Aracá y el distrito de São Sebastião) se utilizaron como grupos de control. Se distribuyeron LLINs a todos los residentes del río Padauri y se realizaron evaluaciones sobre su uso y retención	Se observó una alta propiedad y retención de las LLINs en el grupo de intervención. A 1 año después de la distribución de estas LLINs, hubo un aumento significativo en su uso que no se mantuvo a largo plazo. Las estrategias de control deben ser permanentes; sin

						mediante un cuestionario semiestructurado, un registro de hogares y observación directa durante 5 años.	embargo, es necesario explorar nuevas estrategias para garantizar que los conocimientos adquiridos modifiquen aún más las actitudes y comportamientos.
Van den Berg H et al./ Scientific Reports/ 2021	73	Recent trends in global insecticide use for disease vector control and potential implications for resistance management	Revisión sistemática	1	De los 140 países seleccionados como muestra para el estudio, respondieron 87 países.	Se utilizó un formulario electrónico en inglés, francés y español para solicitar datos anuales sobre el uso de insecticidas en los países seleccionados durante el período 2010-2019. El	En un principio, se apuntó a 164 países de 5 regiones de las Naciones Unidas para el estudio, de los cuales 98 países respondieron y 92 países proporcionaron datos sobre el uso de insecticidas para uno o más años en el período 2010-2019. De los

						<p>formulario contenía las siguientes columnas: 'año', 'compuesto o producto', 'clase', 'formulación', 'concentración', 'tipo de aplicación', 'para el control de', 'cantidad de formulación utilizada</p>	<p>140 países restantes que se seleccionaron para nuestro estudio, 87 países proporcionaron datos sobre el uso de insecticidas (tasa de respuesta del 62.1% a nivel de país); estos países comprendían 33 países africanos, 32 países de Asia-Pacífico y 22 países de América Latina y el Caribe.</p>
Syme T et al./ Scientific Reports/ 2022	74	Pyrethroid-piperonyl butoxide (PBO) nets reduce the efficacy of indoor residual spraying with	Ensayo experimental	1	Se realizaron dos ensayos en cabañas experimental es en paralelo durante 4	Se expusieron progenies adultas de <i>An. gambiae</i> recolectados en campo de la estación de cabañas	Nuestro estudio proporciona la primera evidencia de un efecto antagonista cuando las ITNs de piretroides-PBO se

		<p>pirimiphos-methyl against pyrethroid-resistant malaria vectors.</p>			<p>meses, entre abril y julio de 2020.</p>	<p>de Covè a papeles de filtro tratados con dosis discriminantes de deltametrina (0,05%), permetrina (0,75%), bendiocarb (0,1%) y pirimifos-metilo (0,25%) en cilindros de la OMS. Las cabañas experimentales utilizados para los ensayos eran de diseño estándar de África Occidental, hechos de ladrillos de concreto con</p>	<p>combinan con RSI de pirimifos-metilo en el mismo hogar, lo que resulta en niveles más bajos de mortalidad de mosquitos vectores en comparación con el RSI solo. Pueden considerar otros tipos de ITNs, como las ITNs de piretroides, que pueden complementar mejor el RSI de pirimifos-metilo cuando se implementan juntas.</p>
--	--	--	--	--	--	---	--

						paredes y techo revestidos de cemento y un techo de lámina corrugada.	
Maia MF et al/ Cochrane Database of Systematic Reviews/ 2018.	75	Mosquito repellents for malaria prevention.	Revisión bibliografica	5	Los estudios sobre repelentes tópicos se llevaron a cabo en varios países endémicos de malaria (Bolivia, Camboya, Laos, Pakistán, Tanzania y Tailandia), con una	Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta el 26 de junio de 2017: el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas (Cochrane Infectious Diseases Group); el Registro Central de Ensayos Controlados (CENTRAL),	Esta revisión se centró en la malaria; sin embargo, los repelentes de mosquitos pueden tener una aplicabilidad más amplia en cuanto a la protección contra otras enfermedades transmitidas por vectores, especialmente transmitidas por mosquitos Aedes, como el dengue, el

					prevalencia de malaria que oscilaba entre el 0,31% y el 11,4% para <i>P. falciparum</i> y entre el 0,4% y el 11,8% para <i>P. vivax</i>	publicado en la Cochrane Library; MEDLINE; Embase; US AFPMB; CAB Abstracts; y LILACS. También se realizaron búsquedas en las plataformas de registro de ensayos y en las actas de los congresos; y se estableció contacto con organizaciones y empresas para conocer los ensayos en curso y los no publicados.	chikungunya y los virus Zika.
Islam N et al./ Journal of	76	Efficacy of a 3-day pretravel	Experimental	1	Se incluyeron nueve ECA	Se utilizó un metaanálisis de red	Para los viajeros a corto plazo, la dosis de

Travel Medicine/ 2021.		schedule of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis: a network meta-analysis			(1714 participantes)	utilizando el marco de modelado por pares generalizado para estimar la razón de momios (OR) de infección por malaria en viajeros a largo plazo (>28 días) y a corto plazo (\leq 28 días), así como los eventos adversos asociados al tafenoquina.	carga de tafenoquina sola fue asimismo efectiva, posiblemente tuvo una menor tasa de EA y probablemente una mejor adherencia que los esquemas estándar de quimioprofilaxis con tafenoquina o mefloquina junto con dosis de mantenimiento.
Mahittikorn A et al./ Travel Medicine and Infectious Disease/ 2022.	77	Prevalence, anti-malarial chemoprophylaxis and causes of deaths for severe imported malaria: A systematic	Una revisión sistemática y metaanálisis	1	La búsqueda identificó 52 estudios que se realizaron principalmente en Europa (25, 48.1%),	La revisión sistemática se registró en PROSPERO (ID: CRD42022322861) . La revisión sistemática se	Los resultados resaltaron la necesidad de educación y medidas preventivas para los viajeros, inmigrantes o trabajadores que

		review and meta-analysis.			América del Norte (16, 30.8%) y Asia (7, 13.5%).	realizó siguiendo las pautas PRISMA para informar revisiones sistemáticas.	planean visitar áreas endémicas de malaria para minimizar el riesgo de enfermedad grave o muerte.
Cairns M et al./ PLoS Medicine/ 2021.	78	Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) treatments when SMC is implemented at scale: Case-control studies in 5 countries.	Casos y controles	3	En los 7 estudios realizados en los 5 países. (2 en 2015 y 5 en 2016).	Se llevaron a cabo estudios de casos y controles en Mali y Gambia en 2015, y en Burkina Faso, Chad, Mali, Nigeria y Gambia en 2016. Se reclutaron como casos niños de 3 a 59 meses que se presentaron en centros de salud seleccionados con malaria clínica confirmada por microscopía.	La SMC administrada como parte de las actividades rutinarias de control de la malaria a nivel nacional proporcionó un nivel muy alto de protección personal contra la malaria clínica durante 28 días después del tratamiento, similar a la eficacia observada en ensayos clínicos. El diseño de caso-control utilizado en este

							estudio se puede utilizar periódicamente para garantizar que los tratamientos de SMC sigan siendo efectivos.
Cohee L et al./ Lancet Global Health/ 2020.	79	Preventive malaria treatment among school-aged children in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analyses.	Revisión sistemática y metaanálisis.	1	628 estudios revisados, 13 ensayos cumplieron con los criterios de inclusión	Buscamos en las bases de datos en línea PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL y Clinicaltrials.gov estudios de intervención publicados entre el 1 de enero de 1990 y el 14 de diciembre 2018.	Estos ensayos se llevaron a cabo en siete países del África subsahariana, en lugares donde la prevalencia de malaria (PfPR2-10) variaba entre el 3% y el 67%. En conjunto, nos referimos a estos estudios como estudios de tratamiento preventivo.

Chandramohan D et al./ The New England journal of medicine/ 2021.	80	Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention	Estudio experimental	1	Asignamos aleatoriamente a 6861 niños de 5 a 17 meses de edad para recibir sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina (2287 niños grupo de quimioprofilaxis), RTS, S/AS01E (2288 niños grupo de vacuna) o quimioprofilaxis y RTS,	Realizamos un ensayo controlado aleatorizado a nivel individual para evaluar si la vacunación estacional con RTS, S/AS01E era no inferior a la quimioprofilaxis en la prevención de la malaria no complicada y si la combinación de las dos intervenciones era superior a cualquiera de ellas por separado en la prevención de la malaria no complicada y los	La administración de RTS, S/AS01E fue no inferior a la quimioprofilaxis en la prevención de la malaria no complicada. La combinación de estas intervenciones resultó en una incidencia sustancialmente menor de malaria no complicada, malaria grave y muerte por malaria que cualquiera de las intervenciones por separado.
---	----	---	----------------------	---	---	---	--

					S/AS01E (2286 niños grupo de combinación)	resultados relacionados con la malaria grave.	
Moon J et al./ The Journal of Infectious Diseases/ 2020.	81	A Phase IIa Controlled Human Malaria Infection and Immunogenicity Study of RTS, S/AS01E and RTS,S/AS01B Delayed Fractional Dose Regimens in Malaria-Naive Adults.	Experimental	1	Un total de 130 participantes fueron asignados aleatoriamente a 5 grupos.	Cuatro grupos recibieron 3 dosis de RTS, S/AS01B o RTS, S/AS01E en un horario de 0-1-7 meses, siendo la última o las 2 últimas dosis fraccionadas (volumen de una quinta parte de la dosis). Un grupo recibió 1 dosis completa (mes 0) y 1 dosis fraccionada (mes 7) de RTS, S/AS01E.	RTS, S/AS01E puede proporcionar una eficacia de la vacuna comparable a un régimen equivalente de RTS, S/AS01B en adultos, lo que sugiere que se puede considerar una formulación universal. Los resultados también sugieren que el régimen de 2 dosis es inferior a los régimenes de 3 dosis evaluados.

Witte D et al./ The Pediatric Infectious Disease Journal/ 2018.	82	Safety and Immunogenicity of Seven Dosing Regimens of the Candidate RTS, S/AS01E Malaria Vaccine Integrated Within an Expanded Program on Immunization Regimen: A Phase II, Single-Center, Open, Controlled Trial in Infants in Malawi.	Experimental	1	480 lactantes inscritos, 391 completaron el estudio	Este ensayo de fase II, abierto y de un solo sitio (Blantyre, Malawi), se llevó a cabo en lactantes de 1 a 7 días de edad. Los sujetos se distribuyeron aleatoriamente en 7 grupos para recibir 3 dosis de RTS, S/AS01E en momentos que incluyeron ≤7 días, 6, 10, 14 y 26 semanas, y 9 meses.	El inicio de la vacunación con RTS, S/AS01E después de las 6 semanas de edad tendió a mejorar las respuestas de anticuerpos anti-CS. La vacunación neonatal fue bien tolerada, pero produjo una respuesta inmunológica comparativamente más baja.
Dattoo M et al. / Lancet/ 2021.	83	Efficacy of a low- dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with	Ensayo experimental	1	Del 7 de mayo al 13 de junio de 2019, se realizaron	En este ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado y controlado, se administró la	El objetivo principal evaluó la eficacia protectora de R21/MM contra la malaria clínica desde

		seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial.			evaluaciones a 498 niños de 5 a 17 meses, y se excluyeron a 48. Se inscribieron 450 niños y recibieron al menos una vacuna.	vacuna basada en la proteína de circumsporozoito de dosis baja, R21, con dos dosis diferentes del adyuvante Matrix-M (MM), a niños de 5 a 17 meses en Nanoro, Burkina Faso, un entorno de transmisión de malaria altamente estacional. Se administraron tres vacunas en intervalos de 4 semanas antes de la temporada de malaria, con una	14 días después de la tercera vacunación hasta 6 meses. R21/MM parece ser segura y muy inmunogénica en niños africanos, y muestra una eficacia prometedora a un alto nivel.
--	--	---	--	--	---	---	---

						cuarta dosis 1 año después.	
Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). /GBD Compare Data Visualization/ 2022.	84	Incidencia, Prevalencia y Mortalidad en Costa Rica de 1990-2019.	Revisión bibliográfica	5	NA	Evaluar la tasa de incidencia, prevalencia y mortalidad en Costa Rica de 1990-2019.	Incidencia y prevalencia: Costa Rica presenta la mayor cantidad de casos en el año 1995 y mantiene nula cantidad de casos desde 2015-2019. Con respecto a la mortalidad: Costa Rica alcanza su pico más alto en 1990, y ya para el año 2012 - 2019 no se reportaron más casos.
Ministerio de Salud/ 2023.	85	Boletín Epidemiológico N°12 de 2023 Dirección de	Revisión bibliográfica	5	NA	Evaluar la incidencia en Costa Rica del 2015-2023.	Incidencia en Costa Rica desde el año 2015 al 2023.

		Vigilancia de la Salud Ministerio de Salud					
Ministerio de Salud/ 2023.	86	Brote de malaria alcanza los 105 casos en la Región Huetar Caribe.	Revisión bibliográfica	5	NA	Evaluar la incidencia en Costa Rica 2023.	Incidencia en Costa Rica para el 2023 en la región Huetar Caribe.

