

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD  
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”  
FUNDACIÓN VENEZOLANA PARA LA INVESTIGACIÓN  
MULTIDISCIPLINARIA**

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN MALÁRICA  
EN LA PARROQUIA YAGUARAPARO, SUCRE, VENEZUELA, 2004-2005**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud,  
Especialidad Epidemiología

**MAYIRA SOJO MILANO**

**La Habana, Cuba**

**2011**

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD  
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”  
FUNDACIÓN VENEZOLANA PARA LA INVESTIGACIÓN  
MULTIDISCIPLINARIA**

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN MALÁRICA  
EN LA PARROQUIA YAGUARAPARO, SUCRE, VENEZUELA, 2004-2005**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud,  
Especialidad Epidemiología

**Autora: MAYIRA SOJO MILANO, MSc.  
Tutor: ANTONIO PÉREZ RODRÍGUEZ, PhD  
Tutora: LÁZARA ROJAS RIVERO, PhD**

**La Habana, Cuba**

**2011**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi querida familia, por su permanente apoyo e interés en mis aspiraciones.

A los pobladores del Municipio Cajigal del estado Sucre, a sus Cazadores de Malaria y a todos los Trabajadores de Salud quienes hicieron un aporte especial, con su disposición, alegría y entusiasmo, para la construcción de esta tesis. Muy especialmente gracias al colega y amigo Dr. Néstor Rubio Pulgar, Médico Jefe del Municipio Sanitario, por su apoyo permanente, como un reconocimiento menor a la dedicación y mística con las cuales cuida la salud de la población de Cajigal.

Al Dr. Antonio Pérez Rodríguez, cuya confianza en mí, dedicación y profesionalismo, capacidad de asombro, sabiduría y respeto por el trabajo de otros, fueron el mayor estímulo y el mejor ejemplo para el desarrollo de mi trabajo, en todo tiempo.

Igualmente, mi reconocimiento a la Dra. Lázara Rojas, por su solidaridad.

A mi gran compañera, colega y amiga, Dra. Ludmel Urdaneta Márquez y a la distinguida investigadora venezolana, Dra. Hilda Pérez, quienes junto a la Lic. Laura Colman y Anna Chiarello trabajaron con tanto empeño con las pruebas de laboratorio, desde el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, IVIC y la Universidad de Carabobo.

A mis colegas malariólogos, quienes con el mayor interés por ayudarme, en la certeza de hacer aportes al país, confiaron en mi propuesta y con gestos de solidaridad y profesionalismo, decidieron acompañarme al campo, con todas sus implicaciones: Dr. Nunzio N. Pizzo y Dr. José Luis Cáceres, así como al Prof. MSc. Eliezer Sojo Milano y la Dra. Luisa León. Muchas gracias a los amigos sucrenses Sociólogos Leticia Rondón, Carlos González, y Moraima Jiménez, quienes hicieron lo propio, por un trabajo de gran aprendizaje y calidad. Igualmente muchas gracias a mi estadístico, el MSc. Jesús Gómez.

En la Dirección General de Salud Ambiental, a las Técnicos Microscopistas del Laboratorio de Referencia Nacional, Sta. Evangelina Campos y Sra. Evencia Terán, por su encomiable trabajo, dedicación y profesionalismo. Igualmente gracias a los Técnicos de la Sala de Estadísticas, Rafael, Marbiza, Alexander y William, y al Dr. Paúl García, todos siempre atentos a mis solicitudes. Gracias igualmente a los compañeros de la Sala de Dibujo y al cuerpo de Secretarías que sirvió de enlace en los procesos.

A los doctores María Naranjo y Pedro Luis Castellanos, por su atenta revisión crítica de mis materiales y sus valiosas recomendaciones.

A mi editora, la Dra. María Dora Feliciangeli de Piñero, por sus valiosas observaciones sobre mi escritura, así como por su interés en difundir mi trabajo. La dedicación que brinda desde el Boletín de Malariología y Salud Ambiental, a la difusión de la investigación de enfermedades metaxénicas y postergadas en Venezuela y América, es notable.

Al doctor Jorge Arias, por su amistad y a los colegas Dr. Darío González y Dr. Jesús Valero, por su oportuno apoyo. Igualmente, al Dr. Israel García-Ávila, por su gran amabilidad, con su cariño y generosa amistad, me hizo sentir siempre en casa.

A mis amigos, quienes generosamente han compartido su tiempo con esta meta, Sra. Haydée Mirelles, Antropólogo América Perdomo y Profesor Andrés Carrizales.

Al Departamento de Docencia del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, monitor de mi curso, muy especialmente a la Prof. Maribel Chao y a la Dra. Nereyda Cantelar de Francisco. Igualmente, a los colegas y profesores del Departamento de Epidemiología, quienes con tanto interés y gentileza, siguieron mi proceso de construcción de la tesis y me obsequiaron su tiempo, poniendo a la orden y manos a la obra, su experiencia, para realizar un trabajo prolijo.

Al Programa Tropical Diseases Research de la Organización Mundial de la Salud, el cual otorgó financiamiento a mi trabajo a través del Grant A-20620. Igualmente, a la Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio de Salud de Venezuela y a la Alcaldía del Municipio Cajigal, por su importante apoyo logístico.

## **DEDICATORIA**

A Erasmita y a mis queridos hermanos, la luz en su mirada es mi permanente motivo.

A la memoria de Beni, quien siempre asumió mis proyectos como suyos y a quien siempre llevo conmigo.

A la memoria de Isa, quien siempre se entusiasmó con mis logros.

Al águila guarandeña que anida en el espíritu de los malariólogos por vocación y

A mi querida Escuela de Malariología, en este Año Centenario del natalicio del Dr. Arnoldo Gabaldon y Año Centenario del descubrimiento del *Trypanosoma cruzi* por el Dr. Carlos Chagas.

## ABREVIATURAS

**ADN.** Ácido desoxirribonucleico.

**Chi<sup>2</sup>.** Chi cuadrado.

**col.** Colaboradores.

**Día 0...Día 132 (D0...D132).** Nomenclatura empleada para señalar los días de seguimiento de la cohorte, en el estudio de recurrencias.

**ELISA.** Ensayo inmunoenzimático. Prueba para diagnóstico serológico.

**FITC.** Isotiocianato de fluoresceína.

**°C.** Grado centígrado.

**IFI.** Inmunofluorescencia indirecta. Prueba para diagnóstico serológico.

**IC95%.** Intervalo de confianza al 95%

**IPA.** Incidencia Parasitaria Anual. Se expresa en unidades por mil habitantes.

**µg.** Microgramo.

**µL.** Microlitro.

**µM.** Micromolar.

**mL.** Mililitro.

**min.** Minuto(s)

**mol.** Molécula gramo

**nm.** Nanómetro.

**NBI.** Necesidades básicas insatisfechas. Método para medición de pobreza.

**OR.** Razón de productos cruzados.

**PCR.** Reacción en cadena de la polimerasa. Técnica de diagnóstico molecular.

**PDR.** Prueba(s) de diagnóstico rápido.

**pb.** Pares de bases.

**PBS.** Solución de fosfato tamponada.

**RP.** Razón de prevalencias.

## SÍNTESIS

La parroquia Yaguaraparo, en el foco malárico oriental de Venezuela tiene una importante historia de intensidad y persistencia de esta endemia. Ha presentado descenso de la incidencia desde 2004 y es un área con transmisión predominante a *Plasmodium vivax*. Para determinar la prevalencia, el espectro clínico epidemiológico y el perfil local de riesgo para infección malárica, se desarrolló un estudio de tres cortes estacionales y un estudio anidado de una cohorte de pacientes, durante 2004 y 2005. Empleando técnicas de diagnóstico parasitológico, serológico y molecular, para la encuesta de 372 personas, se recolectó información acerca de factores individuales, socioambientales de vivienda y conductuales; la cohorte de pacientes se siguió durante seis meses, para determinar el patrón de recurrencias parasitarias. Casi dos tercios de la población ha estado en contacto con *Plasmodium*; la frecuencia de portadores asintomáticos es aproximadamente 80%; un tercio de los pacientes que consultan por malaria presentan al menos una recurrencia antes de los tres meses de haber recibido tratamiento adecuado; las condiciones de pobreza duplican el riesgo de infección; la calidad de los factores conductuales confiere riesgo intermedio a la población para enfermar por malaria y sus niveles de conocimiento pueden facilitar estrategias de comunicación. Se discuten los aportes y contextualizan los resultados. Se concluye con información de importancia teórica y práctica para los componentes de vigilancia, control y promoción de la salud, aplicables por el Programa de Malaria.

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Pág.</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
1.1 Justificación	5
1.2 Hipótesis general	6
1.3 Objetivos	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 Aportes científicos. Importancia teórica y práctica	7
<b>2. REVISIÓN DE LA LITERATURA</b>	10
2.1 Antecedentes	10
2.2 Referencias teóricas	16
2.2.1 Breve descripción del ciclo evolutivo de <i>Plasmodium</i>	17
2.2.2 Diagnóstico de malaria	18
2.2.3 Diagnóstico clínico	18
2.2.4 Diagnóstico de laboratorio	24
2.2.5 Seroepidemiología de la malaria	29
2.2.6 Usos e interpretación de la seroepidemiología en malaria	33
2.2.7 Tratamiento. La pauta antimalárica venezolana	35
2.3 El enfoque de riesgo y los factores de riesgo para malaria	35
2.3.1 Factores ambientales	37



2.3.2 Factores del hospedador	40
2.3.3 Factores de riesgo conductual	42
2.3.4 Factores del parásito. Importancia de las recaídas en malaria <i>vivax</i>	44
2.3.5 Factores del vector	45
2.3.6 Factores relacionados con la estructura y organización de servicios	46
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>48</b>
3.1 Área de estudio	48
3.2 Diseño de la investigación	49
3.3 Tamaño y selección de la muestra	49
3.4 Recolección de la información y procedimientos	50
3.5 Recolección y procesamiento de muestras biológicas. Técnicas.	55
3.5.1 Gota gruesa y extendido	55
3.5.2 Inmunofluorescencia Indirecta	56
3.5.3 Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) Anidada	57
3.6 Procesamiento y análisis estadístico de la información	59
3.7 Definición de términos	62
3.8 Aspectos éticos	64
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>65</b>
4.1 Estudio de prevalencia	65
4.1.1 Perfil serológico poblacional	66
4.1.2 Patrón de endemicidad	77
4.2 Caracterización del espectro clínico	68
4.3 Análisis de riesgo	70

4.4 Recurrencias parasitarias a <i>Plasmodium vivax</i>	71
4.5 Percepciones, conocimientos y prácticas sobre malaria	78
<b>5. DISCUSIÓN</b>	82
<b>6. CONCLUSIONES</b>	102
<b>7. RECOMENDACIONES</b>	103
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	104
<b>RASGOS CURRICULARES DE LA AUTORA</b>	138
<b>ANEXOS</b>	
Anexo A. Resumen Epidemiológico de la malaria en la Parroquia Yaguaraparo. Años 1998-2007.	148
Anexo B. Área de estudio. Posición relativa estatal y nacional	149
Anexo C. Figura 1. Patrón de incidencia malárica. Municipio Cajigal y Parroquia Yaguaraparo, 1997-2003.	150
Anexo C. Figura 1.1. Casuística e incidencia parasitaria de malaria, Parroquia Yaguaraparo, año 2004.	
Anexo D. Encuesta de Prevalencia y Consentimiento Informado	151
Anexo E. Protocolo para seguimiento de la respuesta terapéutica a antimaláricos en un área con transmisión a <i>Plasmodium vivax</i> .	154
Anexo F-Figura 2. Seroprevalencia malárica por corte y grupo de edad. Yaguaraparo, 2004.	181
Anexo F-Figura 3. Prevalencia malárica por grupos de edad y tipo de inmunoglobulina. Yaguaraparo, 2004.	182
Anexo F-Figura 4. Prevalencia malárica por tipo de inmunoglobulina y corte	

epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.	
Anexo F-Tabla 2. Seroprevalencia por grupos de edad, sexo y corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.	183
Anexo F-Tabla 3. Prevalencia malárica en menores de un año y en el grupo centinela, por corte epidemiológico y seropositividad por tipo de inmunoglobulina. Yaguaraparo, 2004.	184
Anexo F-Tabla 4. Prevalencia malárica según lugar de residencia y nivel educativo en la Parroquia Yaguaraparo, 2004.	185
Anexo F-Tabla 5. Títulos recíprocos para inmunoglobulina G y totales distribuidos por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.	186
Anexo F-Tabla 6. Distribución de la infección actual según corte, edad y antecedente malárico.	187
Anexo F-Tabla 7. Prevalencia según año de último episodio malárico declarado por los participantes (antecedente personal) en cada corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.	188
Anexo F-Tabla 8. Prevalencia y antecedente malárico según década del último episodio, referida por los participantes. Yaguaraparo, 2004.	189
Anexo F-Tabla 9. Títulos recíprocos para inmunoglobulina G y totales distribuidos según antecedente malárico. Yaguaraparo, 2004.	190
Anexo F-Figura 5. Distribución de títulos recíprocos según antecedente malárico. Yaguaraparo, 2004.	190
Anexo F-Tabla 10. Distribución por edad y sexo del grupo de estudio. Frecuencia de recurrencias parasitarias por grupos de edad. Municipio Cajigal	191

2004-2005.

Anexo F-Tabla 11. Ocupación principal declarada por los participantes en el estudio, en número y porcentaje. Estudio de recurrencias. 191

Anexo F-Tabla 12. Recurrencias parasitarias según antecedente malárico. Municipio Cajigal 2004-2005. 192

Anexo F-Tabla 13. Año y mes del último episodio malárico, según declaración de los participantes con antecedentes. Frecuencia de recurrencias parasitarias. Municipio Cajigal 2004-2005. 192

Anexo F-Tabla 14. Orden de declaración de los síntomas al momento del reclutamiento, frecuencia en número y porcentaje. Municipio Cajigal, 2004-2005. 193

Anexo F-Figura 6. Patrón de recurrencia parasitaria en pacientes con malaria a *Plasmodium vivax* según antecedente malárico. Municipio Cajigal, 2004-2005. 194

Anexo F-Tabla 15. Opinión de los participantes sobre problemas de salud más importantes en la comunidad, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004. 195

Anexo F-Tabla 16. Opinión sobre si el paludismo es evitable, molestias por consumo de antimaláricos, eficacia del insecticida y los Servicios de Salud del Municipio, por corte epidemiológico. Yaguaraparo 2004. 196

Anexo F-Tabla 17. Diagnóstico de paludismo por los participantes, según mención de síntomas y signos, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004. 197

Anexo F-Tabla 18. Conocimientos sobre cura del paludismo y su causa, según corte epidemiológico. Yaguaraparo 2004. 198

Anexo F-Tabla 19. Conocimientos sobre cómo se puede evitar el paludismo, 199

por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.

Anexo F-Tabla 20. Primera acción ante la fiebre, por corte epidemiológico. 200  
Yaguaraparo, 2004.

Anexo F-Tabla 21. Prácticas: declaración de uso de mosquitero y acciones para 200  
combatir la plaga, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.

Anexo F-Tabla 22. Preferencias declaradas para búsqueda de atención en 201  
salud, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.

Anexo F-Tabla 23. Frecuencia de molestias declaradas por consumo de 202  
antimaláricos, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.

**1**

# **INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

La malaria es una de las enfermedades tropicales más importantes, siendo endémica en África sub-Sahariana, oeste de Asia, las Américas, el Caribe, Nueva Guinea, Vanuatu, Islas Salomón, India y Pakistán, donde vive la mitad de la población mundial. A mediados de 2008 unos 3 200 millones de personas vivían en zonas con riesgo de transmisión, en 109 países y territorios (World Health Organization-WHO, 2008a). Se estima que anualmente ocurren entre 350 y 500 millones de casos clínicos, la mayoría causados por *Plasmodium falciparum* y *P. vivax*. (WHO, 2008a; WHO y UNICEF, 2005). Alrededor de 60% de esos casos y más de 80% de las muertes ocurren en África (Organización Mundial de la Salud-OMS, 2007).

Las características de transmisión y enfermedad por malaria son muy variables entre regiones, incluso dentro de un mismo país, como resultante de condiciones ecológicas que afectan la transmisión, variaciones entre los parásitos maláricos, mosquitos vectores y factores socioeconómicos (WHO y UNICEF, 2005). A nivel mundial, las poblaciones más pobres están expuestas al mayor riesgo y la enfermedad perpetúa su condición (WHO, 2008a; Breman, Alilio y Mills, 2004; Nájera y Hempel, 1996). Movimientos humanos asociados a la explotación de minas de oro y bosques provocan epidemias. Los países afectados emplean rociamiento con productos químicos de acción residual y espacial, larvicidas, mosquiteros impregnados o tratados con insecticidas y terapia combinada, particularmente ante la resistencia demostrada de *P. falciparum* en ocho de nueve países de la cuenca amazónica. La

cloroquina sigue siendo eficaz para el tratamiento de la malaria *vivax* en la mayor parte de la región (Organización Panamericana de la Salud-OPS, 2006; WHO y UNICEF, 2005).

Venezuela se ubica al norte de América del Sur, frente al Mar Caribe. Sobre 916 445 kilómetros cuadrados, unos 25 millones de habitantes, viven principalmente en el área centro-norte del país (Instituto Nacional de Estadísticas, INE, 2003), no endémica de malaria. Dividida en 22 estados, y 1 Distrito Capital, los municipios representan unidades políticas autónomas y unidades epidemiológicas básicas. El clima es tropical con una estación seca entre diciembre y abril y una estación lluviosa, de mayo a noviembre.

En el año 2009, Venezuela registró 35 828 casos autóctonos y 728 importados. Durante el lapso 1996-2008 la endemia tiende al ascenso, reportando entre 2003 y 2008, más de 30 000 casos anuales, con valor máximo de 45 000 en el año 2004. La fórmula parasitaria a *Plasmodium* en 2009 fue 75,4% para *P. vivax*; 21,6% *P. falciparum*; 2,9% infecciones mixtas *P.vivax+P.falciparum* y 0,1% *P. malariae* (Ministerio de Salud, MPPS, 2010). El área endémica representa 23% del país con altitud por debajo de 600 metros sobre el nivel del mar, donde la población afectada se estima en un millón de habitantes. La actual distribución de las áreas de riesgo malárico (MPPS, 2010) permite conservar tres focos principales al Occidente, Sur y Oriente (donde se ubica el estado Sucre) del país. No existe diferencia de género para enfermar por malaria, pero la incidencia es mayor en el grupo masculino (64%) y los menores de 30 años de edad (65%), patrón documentado para el período 1987-1997, que se mantuvo durante 1998-2008 y es atribuible a alta exposición ocupacional entre jóvenes mineros, agricultores y trabajadores en bosques madereros (MPPS, 2010; Aché, 1998).



En Venezuela, pese al éxito del programa con uso del rociamiento residual, se considera que la malaria ha persistido debido a los hábitos de exofilia y exofagia de los vectores principales, la resistencia de los parásitos a los antimaláricos (principalmente en el Foco Sur), la malaria en área fronteriza, los movimientos poblacionales dentro del país, de grupos indígenas nómadas u obreros trashumantes, desempleados o subempleados, la construcción de mejores carreteras, la colonización de áreas boscosas y el incremento de actividades mineras (Aché, 1998; Sucre, 1996; MSAS, 1975 y 1971), lo cual traduce problemas sociales, económicos, políticos, culturales, estructurales, técnicos y administrativos, clásicamente asociados con la endemia (Rachou, 1961). Se ha propuesto la necesidad de: a) establecer estrategias de vigilancia y control bajo el enfoque de riesgo, b) fortalecer el diagnóstico oportuno y tratamiento precoz, c) promover el manejo ambiental integrado, d) promover la participación intersectorial y e) implementar la evaluación costo-beneficio de las actividades programáticas (Aché, 1998).

En el Foco Oriental, en Sucre, la malaria sigue siendo un problema importante de salud pública. Durante el período 1998-2007, se ubicó entre el primer y el tercer lugar nacional, aportando en el lapso 1999-2003 entre 30% y 40% de los casos, con dos grandes episodios epidémicos en los años 2000 y 2002, durante los cuales alcanzó a registrar 56% de los casos del país (Anexo A). Sin embargo, desde 2003 y hasta 2007 Sucre se mantuvo en tercer lugar, con menos de 20% de la casuística nacional, (Cáceres, 2008; Cáceres y col., 2005) y en 2004 su aporte fue de 10%, para ocupar el quinto lugar durante 2008. Este descenso, sin embargo, no ha traducido disminución de la dispersibilidad de la endemia, que ha seguido cubriendo espacialmente los 15 municipios del estado. En 2003, un año antes de realizar el presente estudio, la Incidencia Parasitaria Anual o IPA del estado (por un mil habitantes) se estimó en

6,1, mientras en 2007 fue de 1,8 (MPPS, 2010; Ministerio de Salud y Desarrollo Social, MSDS, 2004).

A diferencia de los focos Occidental y Sur, donde la enfermedad ha sido endémica, la malaria se consideró erradicada de Sucre en 1965, con base en el control químico del vector y quimioterapia. Sin embargo, desde 1983 reaparece y ha persistido, pese a los esfuerzos realizados para su control. Se ha pensado que factores sociales y económicos juegan un papel importante, junto con elementos ambientales y de comportamiento humano, en la reaparición, dispersión y persistencia de la malaria en esta región, sugiriendo al mismo tiempo, limitaciones en los métodos tradicionales de vigilancia y control. Adicionalmente, aunque no representa causa de muerte en el estado, genera una carga socioeconómica y sanitaria para la población, poco documentada (Aché, 1998).

Tomando en consideración la información científica disponible y las características conocidas de la incidencia malárica en el Municipio Cajigal, Sucre, se trabajó para aproximar la mejor respuesta a la pregunta de investigación ¿Cuál es la prevalencia actual y cuáles factores se asocian a infección por malaria en Yaguaraparo?, la cual se sistematizó con las subpreguntas:¿Cómo se distribuye la frecuencia del contacto con el *Plasmodium* en la Parroquia Yaguaraparo del Municipio Cajigal?, ¿Cuál es el perfil clínico-epidemiológico de la malaria local?, ¿Cuál es la frecuencia de infecciones inaparentes o asintomáticas?, ¿Cuál es el patrón local de recurrencias parasitarias?, ¿Cuáles factores individuales y ambientales se asocian a la prevalencia de la malaria? y ¿Cómo es el sistema de valores (conocimientos, prácticas, opiniones) de la población de Yaguaraparo, sobre la malaria?, ¿Cuáles factores conductuales se asocian a la prevalencia de malaria?

## **1.1 Justificación**

Las características que describe el estado Sucre reflejan su gran potencial malarígeno (Cáceres y Sojo-Milano, 2001), explicado por la ecología local, con criaderos importantes y de difícil control, un vector exofilico, la actividad humana primaria predominante en agricultura, viviendas precarias y, en general, condiciones socioeconómicas que favorecen la exposición a la picadura, en condiciones de alta pobreza (UNICEF, s/f).

Realizar aportes concretos a la situación malárica requiere el enfoque estratégico de su epidemiología. Esto significa que la consideración de sus elementos básicos (vector, parásito, susceptible, ambiente) vincule características de la malaria como entidad nosológica en sociedad (Piñeros, 2010), para aceptarla como un problema pluridimensional y pluricausal, cuyo desarrollo y evaluación exige el empleo de estrategias intermetodológicas, tanto en la rutina del servicio como en la investigación operacional que lo sostiene.

El control de la malaria requiere flexibilidad de enfoque. Para la selección de intervenciones acertadas es necesario comprender la dinámica local y focal de la endemia. Es importante conocer la magnitud real del problema epidemiológico, medir la morbilidad con el empleo de técnicas diagnósticas que complementen las de rutina, e identificar factores de riesgo para enfermar por malaria. Estos, que a su vez pueden ser ambientales (geográficos, ecológicos, socioeconómicos, entomológicos), individuales (demográficos, sociales, conductuales, culturales) o estructurales (referidos a los servicios de salud, técnicos y administrativos programáticos), son determinantes de morbilidad (Castillo-Salgado, 1992). Con esta posición como estrategia en su diseño en forma integrada, se planteó esta investigación, para conocer las características de la transmisión de malaria en Yaguaraparo y establecer la referencia donde fundamentar intervenciones, sobre bases científicas, en el contexto local.

El presente trabajo tuvo, por tanto, justificación teórica, práctica, social e institucional: sus resultados representan un aporte al conocimiento de la epidemiología de la malaria del Foco Oriental, proporcionan bases para mejorar los sistemas de vigilancia en malaria y orientar el fortalecimiento integral de lo programático.

Se planteó como

## **1.2 Hipótesis general**

Existe una elevada prevalencia de malaria en la Parroquia Yaguaraparo del Municipio Cajigal, asociada a la compleja interacción de riesgos individuales, ambientales, socio económicos y culturales.

Por tanto, se fijaron los siguientes objetivos:

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Caracterizar la prevalencia y los factores asociados al riesgo de infección por malaria en la Parroquia Yaguaraparo, Municipio Cajigal del estado Sucre, Venezuela, 2004-2005.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Determinar la prevalencia malárica según el patrón anual de transmisión local, y su espectro clínico-epidemiológico.
2. Identificar aspectos individuales, socio-demográficos, clínico-epidemiológicos y socio-ambientales de vivienda asociados a la seroprevalencia malárica.
3. Determinar el patrón local de recurrencias parasitarias a *Plasmodium vivax*.
4. Describir el sistema local de percepciones, conocimientos y prácticas (factores conductuales) de la población, sobre la importancia, diagnóstico, causa, tratamiento y prevención de la malaria y su asociación con la seroprevalencia.

#### **1.4 Aportes científicos. Importancia teórica y práctica**

El estudio realiza aportes de importancia científica y social, así como teórica y práctica para el ámbito operacional del programa de control: analiza la situación de malaria en Yaguaraparo con un enfoque integral, demuestra el nivel de la transmisión local y perfila propuestas metodológicas para mejorar la gestión del programa antimalárico. La literatura sobre epidemiología de la malaria en el estado Sucre, como problema abordado en forma integral, es notablemente escasa. Los más frecuentes y mayores aportes científicos pertenecen al campo de la entomología, con reciente incorporación de un leve componente epidemiológico (Delgado y col., 2007). Entre los estudios epidemiológicos empleando la serología como técnica de diagnóstico, deben mencionarse los realizados por Velásquez y Pérez (1994) en el extremo occidental del estado Sucre y de Viloría, Rattia y Vaccari en el occidente y centro-sur (1999). Salvo por ellos y, durante los años 2000, por las notables descripciones de Cáceres (2008, 2004) y Cáceres y col. (2005) con base en la casuística, no se conocen observaciones que permitan aproximar y profundizar en la dinámica epidemiológica de la situación malárica local. Por tanto, el estudio realizado en Yaguaraparo, es, por su marco y diseño, un aporte al conocimiento y comprensión de la epidemiología de la malaria en el estado Sucre, con enfoque integrador, mayor profundidad y mayor proyección ecosistémica de la malaria como problema de salud pública.

El estudio hace un aporte de gran riqueza e interés epidemiológico, para el segundo foco malárico más importante de Venezuela, al presentar el análisis seroepidemiológico dentro de un diseño de prevalencia con técnicas complementarias de diagnóstico. Esto lo ubica en el pensamiento científico actual, pues recientemente, este enfoque seroepidemiológico y multidiagnóstico se ha retomado para estudiar situaciones de baja transmisión de malaria

(Wipasa y col., 2010; Cerutti y col., 2007; Morais y col., 2006). El trabajo realizado representa uno de los escasos estudios en América del Sur que enfoca el análisis de situación con malaria en descenso y aproxima varios componentes de esa dinámica en un solo momento, lo cual no sólo llena un vacío de conocimiento, sino que propone la sistemática, para valorar la reciente tendencia al descenso de la metaxénica en el Foco Oriental. El estudio responde las preguntas sobre las características y el estado de la transmisión local y señala, para su valoración dentro de la política antimalárica venezolana, cuáles serían los métodos y las medidas programáticas a enfatizar (en vigilancia y promoción de la participación comunitaria en salud) en las actuales condiciones.

La valoración de las representaciones sociales, como factor que puede influir en el desarrollo del programa antimalárico a niveles locales, no tiene antecedentes en el área, a la escala del diseño epidemiológico mixto, cuali-cuantitativo. Su caracterización representa un aporte igualmente original que puede servir de referencia para desarrollar trabajos de comunicación, educación, información y participación en malaria con la población del estado Sucre oriental. Sus resultados ya han servido como referencia para desarrollar actividades promotoras de salud, como el Taller *TODOS SOMOS UNO Para Construir un Sistema Comunitario de Vigilancia en Salud* (Sojo-Milano y col., 2007b), con participación multisectorial. Esta actividad reunió trabajadores de salud de atención primaria y docentes de educación básica, para reconocerse como vigilantes locales de salud, tomando la malaria como modelo.

Los trabajos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la malaria en Venezuela se han desarrollado mayormente sobre *P. falciparum*. Sin embargo, siendo *P. vivax* la especie predominante en la fórmula parasitaria en Venezuela y el Foco Oriental (en promedio 99,9%

en Cajigal y Yaguaraparo), no existen publicadas referencias nacionales, sobre proporción de asintomáticos, en el marco de diseños formales de investigación.

Igualmente, el tema de las recaídas y su patrón, no se ha desarrollado. El estudio en Yaguaraparo aproxima el tema, al explorar la malaria recurrente. Para poder realizar este componente, fue necesario diseñar antes un Protocolo, útil y práctico para su transferencia al sistema local y nacional de vigilancia de malaria, a la labor operativa. Este Protocolo empleado en la investigación, ejemplifica cómo el uso de herramientas de vigilancia disponibles en la rutina, puede retomarse con mucho rigor y simplicidad, para fortalecer el sistema, demostrando la importancia de elementos clásicos, cuyo uso se ha deteriorado u olvidado, en el curso de las reformas del programa nacional. Con el estudio de recurrencias se destaca la importancia de la investigación y seguimiento de casos de malaria, cuya aplicación es de alta factibilidad en situaciones de descenso de la incidencia. El producto de este componente se llama *Protocolo para Seguimiento de la Respuesta Terapéutica de Plasmodium vivax a los Antimaláricos* (Anexo E).

En conjunto, el estudio desarrollado en Yaguaraparo tiene la importancia de mostrar aspectos esenciales de un modelo integrado de vigilancia, que permiten un diagnóstico dinámico de la situación malárica y permiten seguir en el tiempo, los efectos de las medidas de control en la reducción de la exposición a la infección. Sus productos responden a la necesidad de trabajar en un momento y lugar donde la malaria, aparentemente en descenso, sigue siendo un problema tanto para la población como para las autoridades sanitarias, un problema que impacta en otros, facilita la instalación de otras enfermedades e inequidades y afecta el desarrollo humano de la población.

**2**

**REVISIÓN DE LA LITERATURA**



## **2. REVISIÓN DE LA LITERATURA**

### **2.1 Antecedentes**

Más de tres décadas después del cese de la erradicación como estrategia global, la eliminación de la malaria figura como una opción para países que en los últimos años han descrito áreas con transmisión moderada a baja (WHO, 2008b). Durante el lapso 2000-2007, entre 109 países endémicos, 29 mostraron alrededor de 50% de reducción del número de casos y muertes por malaria (WHO, 2008a). Por ello, durante los años 2000, varios autores han evaluado la situación epidemiológica de la malaria en áreas con endemicidad baja a moderada, combinando técnicas de diagnóstico, en la búsqueda de herramientas idóneas para describir con mayor precisión la situación epidemiológica en estos lugares.

En Brasil, para evaluar la epidemiología de la transmisión de malaria en un área de muy baja incidencia, se emplearon las técnicas microscopía, PCR, IFI y ELISA. La edad promedio de la muestra fue 35,1 años, mayoría de sexo masculino (78,5%), habitantes de áreas rurales (64,6%), 35,4% agricultores y 12,3% estudiantes, sin historia importante de viajes recientes. Se trabajó con dos grupos, uno de 65 pacientes (de un total de 70 casos registrados en tres años) y 1 775 residentes aparentemente sanos y sin síntomas de malaria. En el grupo de pacientes, 95% presentaba su primer episodio de malaria, 51/65 tuvo microscopía positiva y de estos, 48 examinados fueron positivos por PCR (45 a *P. vivax*, 1 a *P. malariae* y 2 negativos); por ELISA, 50% resultó seropositivo para malaria. En el grupo de la población general, todas las gotas gruesas fueron negativas; IFI informó proporciones de IgM/IgG para

*P. vivax* de 56,5%/13,5%. ELISA registró una prevalencia entre 6,3% y 25,4% para las variedades de *P. vivax*. En este grupo, la PCR dio positiva para *P. vivax* en 1,3%, *P. malariae* 0,84%, *P. falciparum* 0,50% y 0,05% infecciones mixtas *P. falciparum*+*P. malariae* (Cerutti y col., 2007). Los autores informaron una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el tiempo de residencia en el área endémica y los niveles de anticuerpos IgG para *P. vivax*.

En cuatro áreas con diferentes niveles de transmisión (bajo a moderado) en la Amazonía de Brasil, se exploró la inmunidad naturalmente adquirida a la infección por *P. vivax*, aplicando ELISA, en una muestra de 45-59 personas por localidad. La prevalencia y los niveles de IgG se incrementaron con el tiempo de exposición (tiempo de residencia). Las proporciones de IgG en los expuestos entre menos de 1 mes y 20 años variaron entre 59% y 95%. La seropositividad fue mayor en las áreas de mayor prevalencia parasitaria, especialmente entre personas no infectadas, pero expuestas a transmisión moderada durante 20 años. Señalaron los autores que estos altos niveles de anticuerpos IgG (subclases 1 y 3) entre individuos que estuvieron continuamente expuestos a malaria por más de 20 años, sin parasitemias detectables, podían deberse a la adquisición de inmunidad parcial contra malaria. Demostraron que la inmunidad humoral a *P. vivax* puede mantenerse aun en ausencia de re-exposición continua al parásito, como una respuesta persistente de anticuerpos específicos, en ausencia de reinfección, independientemente de los síntomas (Morais y col., 2006). También en Brasil, para conocer la seroprevalencia malárica en dos áreas con baja endemicidad, empleando microscopía, PCR, IFI y ELISA, sobre 318 personas, con IFI se obtuvo para *P. vivax* una seroprevalencia de IgM de 0,94% e IgG variable entre 32% y 49%, mientras con ELISA fue de 35% (Curado y col., 2006).

Un estudio de prevalencia realizado en dos islas del archipiélago Vanuatu, Oceanía (donde la importante reducción de la transmisión en últimas décadas hace plantear la eliminación de malaria), señaló que conforme la transmisión disminuye, los programas de monitoreo y evaluación necesitan emplear herramientas más sensibles para determinar la exposición a *P. falciparum* y *P. vivax*. Para valorar el uso de marcadores serológicos de exposición, empleando ELISA sobre muestras hemáticas tomadas en papel de filtro, en una población de 1 766 personas, se obtuvo que la seroprevalencia para *P. falciparum* varió entre 9,4% y 16,6% y la de *P. vivax*, entre 12,6% y 15%. Los resultados serológicos permitieron distinguir entre las áreas donde predominaban las especies parasitarias y concluir que la seroepidemiología puede monitorear cambios en la intensidad de la transmisión e identificar focos residuales, brindando información valiosa a los programas de control, cuando las tasas parasitarias son bajas (Cook y col., 2010).

En Somalia, África, se evaluaron marcadores serológicos para detectar variaciones en la exposición a malaria en un área de baja endemicidad, con ELISA. No se detectaron parásitos por microscopía durante las estaciones seca (0/1 178) ni lluviosa (0/1 128). Los niveles de seropositividad para *P. falciparum* y *P. vivax* fueron de 17,9% (179/1 001) y 19,3% (202/1 044). Concluyeron los autores que los marcadores serológicos ayudan a detectar variaciones espaciales en la exposición a malaria en áreas donde la transmisión disminuye a niveles inferiores del límite de detección de la microscopía (Bousema y col., 2010).

En China, para valorar la situación de transmisión actual y crear una línea de base epidemiológica, en relación con el impacto sanitario de un proyecto hidroeléctrico, se realizaron dos encuestas, con 6 meses de diferencia, tomando en cuenta la época de transmisión, en una extensa área de baja endemicidad (IPA menor de 1 por mil), sobre 24

localidades, en 3 613 personas. Aplicaron gota gruesa e IFI (positivos desde 1:20). La seroprevalencia general en el periodo post-transmisión fue mayor (1,40% vs 0,72%), observando también un aumento de tres veces de los títulos de anticuerpos. Hubo un incremento significativo en la seroprevalencia en los menores de 15 años, grupo que fue seropositivo en todas las localidades. En todos los momentos del estudio, la gota gruesa fue negativa. Los valores reportados de seroprevalencia general fueron muy bajos en los dos momentos de corte, tanto en menores de 15 años como en mayores (2,6% a 2,3% en pretransmisión y 1,21% a 1,51% en postransmisión). Concluyeron que un cierto nivel de transmisión existía en el área (Duo-Quan y col., 2009).

Esta serie de trabajos (de prevalencia, de base poblacional, que consideran la estacionalidad, en áreas donde la transmisión es baja a moderada), permite observar, en general, que: a) la microscopía puede no ser informativa en absoluto, respecto a los niveles de transmisión local, lo cual requiere el aporte del diagnóstico serológico y molecular, b) el uso de técnicas de diagnóstico con diferentes principios ayuda a medir la exposición al parásito malárico y a definir el estado de la transmisión en tiempo y espacio, c) la prevalencia de anticuerpos puede ser muy variable en estos escenarios, tanto para valores generales como para las fracciones de anticuerpos, así como entre técnicas serológicas y d) en la actualidad, predominan en la literatura de malaria en América, trabajos integrales realizados en Brasil; los resultados de trabajos en áreas de baja transmisión de África y Asia, muestran niveles de seroprevalencia y prevalencia parasitaria relativamente más bajos. El diseño más parecido al realizado en Yaguaraparo fue el de Cerutti y col. (2007).

Para obtener evidencias de calidad de la memoria inmune para malaria, en un área de muy baja transmisión de Tailandia, un estudio entre residentes con/sin antecedentes de malaria a

*P. falciparum* o *P. vivax*, reveló que las respuestas de anticuerpos y células B de memoria a los antígenos maláricos se mantienen estables en el tiempo, en ausencia de reinfección, por lo cual los investigadores concluyeron que infecciones infrecuentes de malaria eran capaces de inducir una respuesta humoral de por vida (Wipasa y col., 2010). Estos niveles son variables, pues en un área de baja transmisión para *P. vivax* en la Amazonía de Brasil, empleando ELISA, otro estudio de seroprevalencia de base poblacional determinó una frecuencia de IgG de 18,6 % (68/366) a un antígeno específico y, pese a la permanencia en el área, la seroprevalencia general disminuyó a 9,0 % cuando la población fue reexaminada 12 meses después (Souza-Silva y col., 2010). En Irán, al evaluar la exposición natural a *P. vivax* en un área hipoendémica, mediante niveles de IgG, se determinó seropositividad en 86,1% de personas parasitadas (n=94) nivel que, después del tratamiento con cloroquina (n=74), se redujo a 51,3% (Mehrizi y col., 2009). En esta serie de trabajos se observa igualmente la importante variabilidad en la respuesta inmune, respecto a la exposición y la terapéutica.

La inmunidad se considera un factor importante que contribuye a la respuesta terapéutica relativa a las recaídas (White, 2002). El sexo femenino, alta parasitemia comparada con la inicial, sintomatología dentro de cortos periodos de días respecto al cuadro inicial y el uso de dosis de primaquina más bajas de lo indicado, se han descrito como factores de riesgo asociados a las recaídas (Duarte y col., 2001). En un área no endémica de Brasil, Sao Paulo, entre los casos que recibieron primaquina a razón de 15 miligramos diarios durante dos semanas, la tasa de recaídas varió entre 7,5 y 24,5%. Como la mayoría de las recaídas ocurrió menos de tres meses después de finalizado el tratamiento, los autores sugirieron una selección por una cepa tropical del *P. vivax* (Boulos y col., 1991). También en Brasil, fuera de área endémica se ha reportado un índice global de recaídas de 6,5 % (Villalobos-Salcedo y

col., 2000). En Colombia, 1,5% de los casos de malaria a *P. vivax* recayeron entre 49 y 166 días después de recibir primaquina, a razón de 15 miligramos diarios, por catorce días (Arias y Corredor, 1989). Estos autores describieron mayores proporciones de recaídas de período latente breve y sucesivas, a corto plazo (antes de los 3 meses o en el lapso entre 3 y 6 meses), en conjuntos que apuntan a una selección por taquihipnozoítos, probablemente de la subespecie *Plasmodium vivax vivax* propia del trópico. Para los años 1960, se asociaba a cepas tropicales tipo Chesson un patrón de recidiva calificado como corto, de 8 a 10 semanas (Pérez, 2004). Las frecuencias registradas para las recaídas varían desde 11% en la India hasta 51% en Afganistán, con valores intermedios de 30% en Indonesia (WHO, 2006). Las concentraciones efectivas de cloroquina en sangre frecuentemente suprimen la primera recaída y ésta no se manifiesta clínica ni parasitológicamente. La primera recaída clínicamente manifiesta se ha reportado en cualquier momento después del día 16 y dentro de los 4 años siguientes a la infección primaria (Baird y Rieckmann, 2003; White, 2002; Duarte y col., 2001). La primaquina, eficaz contra los gametocitos de todas las especies de *Plasmodium* que causan infecciones humanas y con acción moderada ante las formas asexuales de *P. vivax* (Pérez, 2004; Pukrittayakamee y col., 1994), es el único medicamento disponible actualmente como tratamiento estándar para erradicar los hipnozoítos en hígado y prevenir las recaídas por *P. vivax* y *P. ovale*. Su dosis óptima difiere según el área geográfica, dependiendo de la cepa infectante del parásito. En consecuencia, la frecuencia y patrón de las recaídas varía geográficamente, tanto como la sensibilidad a la primaquina (WHO, 2006).

Explorando factores de riesgo para malaria en la frontera Tailandia-Myanmar, de baja transmisión, se determinó que los menores de 16 años y sexo masculino presentaban más riesgo de un ataque de malaria a *Plasmodium* spp. y que el incremento de incidencia en el

mes previo, determinó un incremento en el riesgo de malaria individual, de 1,14 y 1,34 veces, para *P. falciparum* y *P. vivax*, respectivamente. Señalaron los autores que la incidencia de malaria entre aldeas refleja el nivel comunitario de reservorios, como un buen predictor del riesgo individual dentro de ellas y recomendaron concentrar estrategias en la eliminación de portadores de gametocitos e incluir pruebas serológicas y análisis espacial, en áreas hipoendémicas (Lawpoolsri y col., 2010). En un estudio pareado de casos y controles, con base poblacional, en un foco residual de malaria en México, el riesgo para infección malárica se asoció a factores socioculturales y ambientales que incrementaron la exposición a la picadura, donde la transmisión intradomiciliaria probablemente fuese causada por recaídas en asintomáticos. Se asociaron con riesgo de malaria: nacer fuera de la localidad (OR 3,16), pobre conocimiento de cómo se transmite y trata la malaria (OR 2,26), vegetación alrededor de la casa con cobertura de 60% (OR 20,43), casas construidas con materiales perecederos (OR 2,85), no usar mosquitero (OR 2,39), usar mosquiteros con agujeros (OR 13,93), viajes fuera de la localidad de residencia (OR 9,16) y casos previos de malaria en la vivienda (OR 5,84) (Danis-Lozano y col., 2007). En un área de transmisión baja y estacional de Perú, en un estudio de casos y controles, de base poblacional, fueron factores protectores para desarrollar malaria clínica: habitar una vivienda rociada en los últimos 6 meses, vivir a más de 100 metros de un canal, nivel de educación primario o superior y trabajar en agricultura. Fueron factores de riesgo aleros abiertos en el cuarto (OR 1,82) (Guthmann y col., 2001).

## **2.2 Referencias teóricas**

La malaria es una enfermedad transmitida por un mosquito del género *Anopheles* y causada principalmente por cuatro especies de parásitos del género *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* y *P. ovale*) (Figtree y col., 2010; Doolan, Dobaño y Baird, 2009;

Sabbatani, Fiorino y Manfredi, 2009; Van den Eede y col., 2009; Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2008; Cox-Singh y col., 2008; Luchavez y col., 2008; Ng y col., 2008).

### **2.2.1 Breve descripción del ciclo evolutivo de *Plasmodium***

Brevemente, el mosquito inocula esporozoítos, formas infectantes que pasan del torrente sanguíneo al hígado, en 30 minutos. Allí se desarrollan asexual y asintómicamente durante 6-15 días (CDC, 2008) en forma de esquizontes, que al madurar liberan merozoítos, las formas infectantes para el eritrocito, causantes de la enfermedad. Los merozoítos eritrocitarios maduran hacia esquizontes y de estos, una forma reinvidará cíclicamente a los eritrocitos y otra se diferenciará sexualmente en gametocitos. Estas últimas son las formas infectantes para el mosquito, hospedador principal (OPS/OMS, 1988). Pasados unos 10-18 días, los parásitos se encuentran como esporozoítos en las glándulas salivales del mosquito. Cuando éste toma una comida sanguínea al picar a otra persona, inocula el parásito en su saliva, y así lleva la enfermedad de una persona a otra, actuando como un vector (Doolan, Dobaño y Baird, 2009; CDC, 2008). Los mosquitos se infectan en tanto haya gametocitos en la sangre de los reservorios. Esto varía con la especie y cepa del parásito y con la respuesta al tratamiento. Los pacientes no tratados o insuficientemente tratados pueden ser fuente de infección para los mosquitos por más de 3 años con *P. malariae*, de 1 a 2 años con *P. vivax* y no más de 1 año con *P. falciparum*. El mosquito permanece infectante toda su vida (OPS/OMS, 1988).

A continuación, la revisión que se presenta, según los objetivos y la temática del estudio, resume rasgos clínico-epidemiológicos de la malaria, de la seroepidemiología de la malaria y



del enfoque de riesgo, que fueron importantes para el diseño del estudio y orientaron la explicación de los resultados.

### **2.2.2 Diagnóstico de malaria**

El diagnóstico precoz y preciso es crítico para el manejo efectivo de la malaria, cuyo impacto global ha despertado interés en el desarrollo de estrategias diagnósticas (Reyburn y col., 2007; Bell y col., 2005). El diagnóstico identifica parásitos maláricos o antígenos/productos en la sangre del paciente. Sus implicaciones guardan relación, ampliamente, con la diferente morfología de las cinco especies maláricas, los estadios de la esquizogonia eritrocítica, la endemidad de diferentes especies, la interrelación entre los niveles de transmisión, el movimiento poblacional, la densidad parasitaria, la inmunidad, los signos y síntomas clínicos, la resistencia a drogas, los problemas de malaria recurrente, la parasitemia persistente, el secuestro parasitario en tejidos profundos y el uso de tratamiento profiláctico o presuntivo, todo un conjunto complejo de elementos que influyen en la interpretación de la parasitemia diagnosticada por una determinada técnica. La malaria es una emergencia médica en potencia y debe ser tratada específicamente, pues los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento causan daños a la salud e incluso la muerte (Tangpukdee y col., 2009).

### **2.2.3 Diagnóstico clínico**

El diagnóstico clínico es el método más económico y más empleado, así como la base para la automedicación. Comprende la identificación de los signos y síntomas del paciente, incluyendo hallazgos al examen físico. Los primeros síntomas de malaria son muy inespecíficos y variables, comprenden: dolor de cabeza, debilidad, fatiga, dolor abdominal, mialgias, artralgias, seguidos de fiebre, escalofríos, sudoración, anorexia, vómitos y malestar general, también, mareo, diarrea, náusea y prurito (Mwangi y col., 2005; OPS/OMS, 1988).

Este es el cuadro típico de malaria no complicada y es usual en residentes de áreas endémicas. La naturaleza de la enfermedad clínica depende mucho del patrón y la intensidad de la transmisión malárica en el área de residencia, lo cual determina el grado de inmunidad protectora y, al mismo tiempo, el perfil de la enfermedad clínica (WHO, 2006). Es prácticamente imposible diferenciar los cuadros clínicos por especie, si no se hacen estudios de laboratorio. El patrón febril de los primeros días de la infección se asemeja al que se observa en las etapas incipientes de otras enfermedades microbianas (OPS/OMS, 1988), por lo cual es importante establecer un cuidadoso diagnóstico diferencial. La precisión del diagnóstico clínico varía con la endemicidad, la estacionalidad y la edad (Perkins y Bell, 2008). Se han creado algoritmos para facilitar el diagnóstico clínico (Perkins y col., 1997; Weber y col., 1997), pero han mostrado poca especificidad y sólo en áreas de alta transmisión el diagnóstico clínico en niños puede determinar la decisión terapéutica (Njama-Meya y col., 2007). Por lo tanto, la precisión del diagnóstico de la malaria se basa en la combinación de hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

Donde la endemicidad disminuye o desaparece, el diagnóstico puede dificultarse para los trabajadores de salud no familiarizados con la enfermedad. Los clínicos pueden olvidar incluir la malaria entre los diagnósticos diferenciales de cuadros febriles (Sojo-Milano y col., 2007a) y los microscopistas pueden disminuir la habilidad para identificar los parásitos cuando leen las láminas (Sojo-Milano, Cáceres y Sojo-Milano, 2008). En áreas de transmisión intensa, una importante proporción de la población, aún infectada, permanece asintomática, como ocurre típicamente en África. Tales portadores han desarrollado suficiente inmunidad para protegerse de la enfermedad malárica, mas no de la infección

(Tangpukdee y col., 2009). Estas posibilidades dan cabida a factores de riesgo estructurales o de los servicios de salud, así como conductuales.

Períodos clínicos y parasitológicos. El Período de Incubación inicia cuando el mosquito inocula los esporozoítos y termina cuando aparecen los síntomas. En la malaria contraída en forma natural este período varía de 7 a 30 días, hasta 8 meses (OPS/OMS, 1988; CDC, 2008), dependiendo de la forma de transmisión, de la especie y cepa del parásito, la cantidad de parásitos y la exposición anterior a la malaria. La malaria *vivax* presenta grandes variaciones en la duración del período de incubación, se cree que por su polimorfismo, con dos clases de esporozoítos (taqui- y bradi-esporozoítos) que llevarían a períodos de incubación cortos o largos, dependiendo de la proporción de la clase de esporozoítos que inyecta el mosquito (OPS-OMS, 1988). El Período Subpatente inicia cuando los esporozoítos son inoculados por el mosquito y transcurre hasta que los primeros merozoítos hepáticos invaden los eritrocitos, iniciando la esquizogonia sanguínea; los pocos eritrocitos parasitados no son detectados por la microscopía. El Período Prepatente va desde la inoculación de los esporozoítos, hasta que los parásitos invaden suficiente número de eritrocitos para llegar a ser detectados (hacerse patentes) por microscopía. Su duración varía según la especie de *Plasmodium*, en promedio, 8 a 12 días para *P. vivax*, hasta de 16 días en las otras especies. El Período Patente se relaciona con las manifestaciones clínicas de la enfermedad malárica y coincide con el tiempo en que los parásitos se observan en la sangre periférica. Los gametocitos aparecen de 10 a 14 días después que el parásito se hace patente, en el caso de *P. falciparum* y 3 días después, en el caso de *P. vivax* y *P. ovale*. En individuos semiinmunes pueden encontrarse parásitos en la sangre, sin la presencia de síntomas clínicos (OPS-OMS, 1988).

En el ataque agudo, el período prodrómico se observa en pocos pacientes, varios días antes de los paroxismos de la malaria. Se experimentan síntomas inespecíficos: incomodidad, cefalea ocasional, mialgias, náuseas, vómitos, astenia, fatiga, anorexia y fiebre ligera. El ataque agudo propiamente dicho se caracteriza por un conjunto de paroxismos febriles que presentan cuatro períodos sucesivos de frío, calor, sudor y apirexia. En la mayoría de los enfermos maláricos comienza repentinamente el período de frío, que dura 15 a 60 minutos y hasta 2 horas. El período de calor dura 2 a 6 horas e inicia cuando termina el escalofrío. La temperatura puede alcanzar 40°C o más, no responde a antipiréticos, el pulso es fuerte, la cefalea se hace más intensa y pueden persistir las náuseas y vómitos; hay sed y puede haber delirio. El período de sudor dura de 2 a 4 horas, la fiebre disminuye rápidamente y ceden la cefalea, sed y malestar, para experimentar sensación de alivio y tranquilidad; cuando esta etapa termina, el paciente está cansado y débil. Este paroxismo dura en total de 6 a 12 horas, y todas las fases pudieran no manifestarse, llevando al error diagnóstico, debido a varias poblaciones no sincronizadas de parásitos. Una vez que se sincroniza la esquizogonia de la población predominante de parásitos, la fiebre será intermitente y los paroxismos serán los característicos de la malaria terciana o cuartana, presentándose cada 48 horas en el caso de las infecciones por *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale* y cada 72 horas cuando se trate de *P. malariae*. Una de las características de la fiebre malárica son esos paroxismos a intervalos definidos, incluso a la misma hora del día. La fiebre se describe como el primer síntoma más frecuente, seguido de cefalea, mialgia, náusea, vómito, escalofríos, sudor y diarrea (OPS-OMS, 1988). Durante la evolución de una infección malárica no tratada adecuadamente es posible que tanto la parasitemia patente como el conjunto de paroxismos febriles se repitan semanas o meses después del ataque original. Así, puede existir un período de latencia

parasitaria con microscopía negativa y/o de latencia clínica, durante la cual el enfermo no manifiesta síntomas y signos de la enfermedad. Las personas parcialmente inmunes o que han estado tomando profilaxis pueden mostrar un cuadro clínico atípico y un período de incubación prolongado (OPS/OMS, 1988).

Las Formas Clínicas de malaria se distinguen en leves, moderadas, graves y de urgencia. Esta clasificación depende de la intensidad y duración de la fiebre y de los síntomas generales, el nivel de parasitemia y la intensidad de la anemia. La Forma Leve evoluciona en individuos semiinmunes, quienes ya han tenido varios episodios de malaria, o en personas con buena respuesta inmediata del sistema inmune; la fiebre no es muy alta, los síntomas generales son discretos, la parasitemia es baja (menor de 0,1%), con anemia leve y hematocrito normal. La Forma Moderada es típica de individuos no inmunes, quienes presentan el característico paroxismo febril con períodos de frío, calor, sudor y apirexia; la temperatura es alta, con aumentos en las crisis, los síntomas generales son más intensos, la parasitemia varía entre 0,1% y 0,5% y hay anemia moderada. Las Formas Graves y de Urgencia, con raras excepciones, se observan en las infecciones producidas por *P. falciparum*. La Forma Grave se presenta en individuos no inmunes, mujeres embarazadas y niños; el paroxismo febril no es común. Puede evolucionar a la Forma de Urgencia, donde los signos y síntomas se agravan y aparecen complicaciones, a nivel renal, pulmonar, hepático, cerebral y hemático. La parasitemia oscila entre 2% y 30% o más y el paciente puede tener una reducción de 50% de la tasa de hemoglobina a la semana de evolución (OPS/OMS, 1988).

La malaria, como otras enfermedades infecciosas, puede comportarse como una infección asintomática o inaparente (sólo puede detectarse mediante procedimientos de laboratorio), como una infección incompleta, (que supera el umbral clínico, pero no lo hace de una forma

típica), como una infección aparente (sintomática) o, incluso, como infección hiperaguda fulminante, de rápida evolución que produce la muerte, posibilidades todas que varían con las especies plasmodiales y el estatus del hospedador. Las formas incompletas o subclínicas y las inaparentes, cerca de cuyo espacio se ubican los portadores, tienen gran significado epidemiológico pues aunque se ubican en la mitad y base del témpano de hielo, invisibles al ojo clínico, igual contribuyen a mantener, difundir y perpetuar la infección en la comunidad. La malaria describe los períodos de incubación (*mediano* para *P. vivax*, *P. falciparum* y *P. ovale*, de hasta 14 días y *largo* para *P. malariae*, mayor de 15 días), transmisibilidad, prodrómico (con su cortejo sintomático inespecífico), de estado y los diferentes desenlaces de un período terminal con su curso hacia declinación, convalecencia y curación, o cronicidad, o gravedad y muerte (Koram, 1993).

La reinfección, la recrudescencia y la recidiva o recaída son el origen de ataques recurrentes (OPS/OMS, 1988). Cuando una parasitemia reaparece después del tratamiento, puede tratarse de: a) una recrudescencia, originada en estadios asexuales sanguíneos que sobrevivieron a la terapia y permanecieron a niveles subpatentes, b) una reinfección, por otra picadura infectante del mosquito, o c) una recaída o recidiva, por reactivación de hipnozoítos hepáticos latentes (Baird, 2004). Cuando los parásitos alcanzan niveles por encima del umbral pirógeno y se produce un nuevo ataque agudo, se habla de *recrudescencia clínica*. Las recrudescencias se presentan luego de *períodos de latencia* de 1 a 8 semanas de duración. El número y frecuencia de recaídas se relaciona con la especie y la cepa de *Plasmodium* (*vivax* u *ovale*). Se desconoce el mecanismo que produce las recaídas, pero factores tales como fatiga, embarazo, enfermedades concomitantes y frío, se han relacionado con su aparición. Las recaídas son menos severas y de más corta duración que los ataques primarios.

Entre los ataques primarios y las subsiguientes recrudescencias o recidivas, no hay diferencias en cuanto a signos y síntomas clínicos. En la práctica, es muy difícil distinguir entre una recrudescencia, una recaída y una reinfección, cuando el enfermo permanece en una zona con transmisión (OPS/OMS, 1988).

La definición de caso ha sido objeto de muchos estudios, teniendo como asidero una relación entre la densidad parasitaria y la enfermedad clínica (OPS/OMS, 1988). La Organización Mundial de la Salud define caso de malaria con base en la presencia de fiebre o historia de fiebre reciente, después de excluir otras causas principales de fiebre. En Venezuela, el sistema de vigilancia define caso de malaria en función de la parasitemia confirmada, mientras la fiebre es el síntoma signo cardinal que guía la vigilancia, tanto como la ubicación/procedencia de un área endémica. No existe una definición universalmente aceptada para el caso de malaria clínica (Smith y Morrow, 1996).

#### **2.2.4 Diagnóstico de laboratorio**

Siendo la presentación clínica de la malaria variable y poco específica, es necesario incorporar técnicas de laboratorio a su diagnóstico (Perkins y Bell, 2008). Ante la diversidad de métodos disponibles (Tangpukdee y col., 2009; Murray y col., 2003), actualmente algunos autores consideran que la microscopía y las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) representan, aún con limitaciones, las dos técnicas con mayores posibilidades en el control de la malaria (Gillet y col., 2009; Wongsrichanalai y col., 2007). Sin embargo, la selección de la prueba diagnóstica más apropiada estará determinada por el contexto, el nivel de endemicidad, la urgencia del diagnóstico, la disponibilidad de personal entrenado y recursos económicos (Chotivanich, Silamut y Day, 2007). En 1904, Gustav Giemsa propuso la mezcla de los colorantes azul de metileno y eosina y desde entonces el examen microscópico

de láminas teñidas con Giemsa ha sido el estándar de oro del diagnóstico de malaria (Fleisher, 2004). Entre los métodos alternativos a la microscopía, creados en los pasados 50 años, se cuentan la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta, IFI (considerada la prueba de mayor sensibilidad) y el ensayo inmunoenzimático o ELISA. Más tarde, se desarrollaron métodos para detección de antígenos maláricos, siendo el ensayo inmunocromatográfico el más significativo, base de las PDR disponibles hoy. Los métodos moleculares fueron introducidos en los años 1980-1990. En esas décadas emergieron también métodos para detectar parásitos maláricos por tinción fluorescente (por ejemplo, el análisis de QBC o Quantitative Buffy Coat y la citometría de flujo). La detección de pigmentos maláricos empleando láser despolarizado y espectrofotometría de masa han mostrado limitaciones (CDC, 2008; Wongsrichanalai y col., 2007).

La microscopía convencional, aunque requiere un operador entrenado en los procesos de tinción e interpretación, particularmente ante parasitemias bajas e infecciones mixtas (cuando puede presentar menor sensibilidad que las técnicas moleculares) (Tangpukdee y col., 2009; Chotivanich, Silamut y Day, 2007), se considera el método idóneo para el diagnóstico, en el marco del control de la malaria, por su simplicidad, bajo costo, su capacidad para diferenciar especies y para cuantificar la densidad parasitaria (Tangpukdee y col., 2009). Su umbral de detección se ubica entre 4 y 20 parásitos por microlitro (Wongsrichanalai y col., 2007), aunque en condiciones de campo un umbral entre 50 y 100 parásitos por microlitro se considera más realista (WHO, 1988). La probabilidad de resultados falsos negativos se incrementa con bajas densidades parasitarias (Maguire y col., 2006; McKenzie y col., 2003), un error que se reduce con una mayor experiencia del microscopista y aumentando el tiempo y los campos microscópicos a examinar (Trape, 1985; Dowling y Shute, 1966). El número



recomendado de campos a ser leídos en la gota gruesa antes de diagnosticarla negativa, varía entre 100 y 400 (WHO, 1991; Trape, 1985).

Las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) proporcionan resultados en 2-10 minutos (CDC, 2008), son simples de realizar e interpretar, no requieren electricidad y tienen alta sensibilidad. Sus desventajas se relacionan con su alto costo, la incapacidad de algunas pruebas para distinguir las especies maláricas y las variaciones en su fabricación (WHO, 2009; Chotivanich, Silamut y Day, 2007; Bell, Wongsrichanalai y Barnwell, 2006). La proteína 2-rica en histidina (HRP-2) es el antígeno malárico más usado, específico para *P. falciparum*. Otras pruebas detectan la enzima aldolasa y la HRP-2, distinguiendo *P. falciparum* de otras especies. Otras, emplean la enzima parasitaria lactato deshidrogenasa (pLDH), para detección de *Plasmodium* spp. (todas las especies). Hay cintas que integran la HRP-2 con la pDHL. La prueba específica para *P. vivax* es nueva y requiere evaluaciones adicionales (Wongsrichanalai y col., 2007), llamada FK70, detecta la enzima específica DHL para *P. vivax* y se ha comprobado su buena calidad en áreas no endémicas. Se considera que puede agregar valor a la microscopía, con densidades mayores de 500 parásitos por microlitro (Gillet y col., 2009). Incluso se ha desarrollado una PDR para detectar *P. knowlesi* (Tangpukdee y col., 2009). La pDHL se considera más apropiada para monitoreo del tratamiento; sin embargo, los gametocitos también producen pDHL y la prueba puede seguir positiva a pesar de haber eliminado las formas asexuales de la circulación. La persistencia de HRP-2 post-tratamiento podría representar una ventaja para detectar parasitemias bajas y fluctuantes en la malaria crónica (Bell, Wilson y Martin, 2005). Para ser una herramienta útil de diagnóstico, las PDR deben alcanzar una sensibilidad mayor de 95%, algo que la mayoría de las pruebas ha alcanzado sólo para *P. falciparum*. (Wongsrichanalai y col., 2007). Pueden

ser útiles en la pesquisa de febriles que retornan de áreas endémicas (Marx y col., 2005), mientras en éstas, su disponibilidad injustifica la práctica del diagnóstico clínico aislado. Se recomienda su uso en situaciones donde se supera la capacidad para el diagnóstico microscópico, tales como brotes o con grupos bajo exposición ocupacional (WHO, 2004).

Diferentes estudios de campo han demostrado que los métodos moleculares detectan hasta ocho veces más infecciones a *Plasmodium* spp. que la microscopía y que las infecciones mixtas pueden llegar a representar hasta un tercio de ellas. Las herramientas de diagnóstico molecular han modificado la interpretación de la epidemiología de la malaria, al revelar grandes reservorios de infecciones asintomáticas (Steenkeste y col., 2009). Aunque más precisas que la microscopía, son costosas y exigen laboratorios estructuralmente especializados. Además de su utilidad para identificar especies cuando las densidades son muy bajas, en las infecciones mixtas o cuando las muestras se han deteriorado, detectan parásitos resistentes a drogas y permiten el análisis de polimorfismo en el estudio de recaídas. La PCR realiza la amplificación específica de una región seleccionada del genoma del *Plasmodium*. Es una técnica altamente específica y sensible (su umbral de detección es 1-10 parásitos por microlitro de sangre) y permite el análisis genético de la cepa identificada o genotipificación (Nwakanma y col., 2009; Chotivanich K, Silamut K y Day, 2007; Johnston y col., 2006; Kain y col., 1993). Las dificultades para la recolección y traslado de las muestras desde el campo se han superado empleando papel de filtro, a partir del cual se preparan eluidos y es posible detectar bajos niveles de ADN de *P. falciparum* y *P. vivax* (Kain y col., 1993).

Las pruebas serológicas se basan en la detección de anticuerpos maláricos contra estadios sanguíneos asexuales de *Plasmodium*; los niveles de anticuerpos indican infección reciente o

pasada. La primera prueba empleada para ello fue la inmunofluorescencia. La técnica Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) se basa en que los anticuerpos homólogos en el suero del paciente se unen al antígeno, formando el complejo antígeno-anticuerpo. Una anti-inmunoglobulina humana marcada con fluoresceína se añade y se une a su vez a los anticuerpos antimaláricos específicos. Cuando la lámina es examinada con el microscopio fluorescente, si los parásitos toman un color verde manzana, la reacción resulta positiva (CDC, 2010). Se consideran positivos títulos mayores de 1:20 y niveles menores son dudosos, mientras títulos mayores de 1:200 se consideran elevados y fuerte evidencia de infección reciente (Chotivanich, Silamut y Day, 2007). La técnica IFI ha mostrado niveles de especificidad y sensibilidad de 86,4% y 91,7% comparada con el inmunoensayo enzimático (ELISA), así como una sensibilidad de 100%, comparada con la gota gruesa y extendido teñido con Giemsa (She y col., 2007). Es una prueba confiable y reproducible (Duo-Quan y col., 2009), las muestras para serología pueden colectarse en papel de filtro con sangre obtenida por punción capilar y las pruebas realizarse después, del eluido del papel de filtro en solución tamponada (Corran y col., 2008). Su integración al diagnóstico ayuda a comprender situaciones epidémicas en áreas de baja transmisión (Duo-Quan y col., 2009). La serología tiene su mayor aplicación como herramienta epidemiológica cuando proporciona información retrospectiva de la infección malárica o historia de infección, de allí su utilidad en encuestas epidemiológicas y en el tamizaje de donantes en bancos de sangre. No es la técnica de elección en el diagnóstico agudo de la malaria, debido al lento desarrollo de los anticuerpos. (Chotivanich, Silamut y Day, 2007).

### **2.2.5 Seroepidemiología de la malaria**

Al inicio de los años 1960s, en muchos lugares del mundo, se ensayaron pruebas serodiagnósticas aplicables al estudio de la epidemiología de la malaria para detectar asintomáticos, revelar perfiles sero-poblacionales y evaluar riesgos. La seroepidemiología parte de la suposición de que la acumulación de anticuerpos antimaláricos en la población humana se relaciona con el nivel de endemidad (Loyola-Elizondo, 1991). El perfil inmunológico de una comunidad se compone de la experiencia individual de sus miembros. Entre los muchos factores que pueden afectar la respuesta inmune individual están: la edad, la competencia inmunológica, la exposición acumulada a los antígenos maláricos y el tipo y cantidad de terapia específica. Estos factores determinan la intensidad, duración y amplitud del espectro de la respuesta humoral con anticuerpos. Igual importancia tiene la sensibilidad de la prueba empleada para medir la respuesta. Esta sensibilidad depende de las especies y el método de preparación del antígeno, la especificidad del antisuero conjugado con fluoresceína y la eficiencia del sistema microscópico. Entre las desventajas de las pruebas están la probabilidad de una reacción ocasional no específica, la detección usual de anticuerpos congénitos en niños y de anticuerpos en infecciones curadas que carecen de importancia epidemiológica actual (Draper, Voller y Carpenter, 1972). Con las encuestas serológicas (al igual que con la esplenometría), se estima la prevalencia de periodo, es decir, la experiencia malárica total de los individuos en la comunidad. En complemento, la prevalencia parasitaria representa esencialmente la prevalencia de punto. Aunque en ambos casos el valor de la información se incrementa si está relacionado con la edad, esto es particularmente cierto para los datos serológicos. Puede observarse discrepancia entre los anticuerpos y las tasas parasitarias debido al amplio uso de bajas dosis de antimaláricos que

deprimen la parasitemia a niveles submicroscópicos, pero insuficientes para prevenir el desarrollo de anticuerpos (Draper, Voller y Carpenter, 1972).

Calidad y duración de la respuesta inmunológica en malaria. ¿Por cuánto tiempo están en suero los anticuerpos antimaláricos después de la infección malárica? (Voller, 1971). Los anticuerpos aparecen después de la primera semana de infección y pueden persistir por años (Lim y col., 2004). La IgG persiste en el organismo por largo tiempo, sin embargo, IgM desaparece en los 2-3 meses que siguen al tratamiento antimalárico (Lim y col., 2004; Park y col., 2001). Los anticuerpos antimaláricos pueden ser no detectables por IFI, particularmente en infecciones primarias que reciben rápido y adecuado tratamiento. Los anticuerpos congénitos pueden persistir hasta por un año, por lo cual a este grupo de edad se le excluye del análisis de situación (Draper, Voller y Carpenter, 1972).

La inmunidad adquirida en malaria, determina que poco después de aparecer la parasitemia, se incrementen principalmente los niveles de IgM, IgG e IgA. Niveles cambiantes de las inmunoglobulinas con la edad, que sugieren infecciones repetidas, se asocian principalmente con la elevación considerable de IgG e IgM (Cohen y Butcher, 1972). Los anticuerpos IgG e IgM permanecen por largos períodos en la circulación del huésped infectado. Pese a tener poca correlación con el cuadro clínico, la detección de estos anticuerpos puede ayudar en el diagnóstico y también es útil para estudios epidemiológicos de prevalencia e incidencia. La actividad de las inmunoglobulinas protectoras se relaciona con la presencia de anticuerpos IgG e IgM y suele ser más eficaz cuando ambas fracciones están presentes. La protección adquirida es específica de especie, cepa y estadio contra las variables geográficas de la misma especie (Loyola-Elizondo, 1991). El primer anticuerpo formado durante la respuesta inmune primaria es de tipo IgM, luego aparece el tipo IgG, mientras en la respuesta inmune

secundaria los anticuerpos predominantes son de tipo IgG. Así, en malaria, la fracción detectable en primer lugar es la IgM, luego la IgG y la IgM y, después de un par de meses, solo la fracción IgG (Soe y col., 2004; Voller, 1971). La infección crónica en humanos proporciona el estímulo más potente para la síntesis de inmunoglobulinas y se cree que en ellos, un tercio de las inmunoglobulinas circulantes son anticuerpos antimaláricos (Cohen y Butcher, 1972).

Se ha demostrado que los anticuerpos detectables pocos días después de la parasitemia patente, se elevan a altos títulos alcanzando un pico entre una o dos semanas, después de lo cual declinan lentamente por varios meses. La detección de anticuerpos puede hacerse aun después de un año de la infección, en un tiempo variable de 6, 12, 18 meses con *P. falciparum*, o 2 y hasta 10 a 15 años con *P. malariae*, así como periodos de persistencia incluso mayores en infecciones por *P. vivax* (Voller, 1971). Según otros autores, los títulos positivos para *P. vivax* pueden persistir menos de 3 años y tal vez algo más para *P. falciparum*. Una serie de factores puede afectar esta persistencia: el nivel inicial de respuesta alcanzado durante la infección, los ataques subsecuentes (dependen de los niveles de endemicidad), disponibilidad de tratamiento suficiente y adecuado, la presencia de parásitos tolerantes a los medicamentos y la eficiencia de los procedimientos de control de la malaria. Se sabe que el nivel de respuesta, su alcance y mantenimiento se asocia directamente con las parasitemias persistentes y que existe un efecto de aumento, bien por las recaídas o las reinfecciones. Por lo tanto, en áreas donde el tratamiento precoz es posible y donde es menos probable la reinfección, los títulos iniciales pueden ser menores y pueden disminuir relativamente rápido. La longevidad de los títulos está influida así por las condiciones variables de endemicidad, extensión de la exposición y la quimioterapia (Jeffery y col.,

1975). Estudios sobre infecciones prolongadas de *P. vivax* han confirmado esto y han señalado que durante las recaídas, la respuesta inmune es más rápida y amplificada, seguida de elevaciones adicionales en los niveles de anticuerpos (Loyola-Elizondo, 1991; Molineaux, 1981; Voller, 1971). Cuando el sistema inmune se ha estimulado con reinoculación del antígeno, se observa que los títulos se elevan más rápidamente y a niveles más altos, en individuos semiinmunes que en los no inmunes (Voller, 1971). En estudios realizados con voluntarios fuera de área endémica con infección inducida a *P. vivax*, se observó que los valores pico en la prueba IFI ocurrieron entre 11 y 20 días, para caer a niveles muy bajos de títulos (1/10) a los 2 meses y hasta los 8 meses. Entre quienes presentaron recaídas, la media de los títulos se elevó a niveles mayores que los obtenidos en la infección primaria y estos títulos permanecieron elevados después de 120 días, comparados con aquellos vistos en quienes sólo presentaron la infección primaria. (Collins, Lunde y Skinner, 1975). La cura radical altera el cuadro serológico y lleva a un declinar más rápido de los niveles de anticuerpos. El empleo de IFI en individuos no inmunes, usando antígeno homólogo, ha señalado que títulos entre 1/256 y 1/4096 indican parasitemia patente en los dos meses anteriores (Voller, 1971). Algunos autores señalan que los títulos más bajos indicativos de malaria clínica son de 1/80 y 1/20 (Sulzer, Wilson y Hall, 1969).

El resultado de una prueba serológica tiene valor predictivo, que es la probabilidad de que cuando la prueba sea positiva, la infección esté presente o lo haya estado. La validez de cualquier técnica estará dada por la sensibilidad y la especificidad, e influida por la prevalencia de la enfermedad en la población objeto del estudio. A mayor prevalencia, mayor será el valor predictivo del resultado positivo y a menor prevalencia, mayor será el valor predictivo del resultado negativo. Además de la validez, la reproducibilidad de la prueba

serológica es muy importante, y está definida como la obtención de resultados concordantes cuando la prueba es realizada por diferentes personas y en distintos lugares (Loyola-Elizondo, 1991). En zonas de alta endemicidad, la inmunidad y la resistencia a la malaria se adquieren tras prolongados períodos de exposición a la infección. En esas zonas, las personas de mayor edad tienen un alto grado de inmunidad y la malaria clínica es poco frecuente. Los recién nacidos suelen estar protegidos durante los primeros meses de vida por los anticuerpos maternos. Por lo general, en zonas endémicas la inmunidad se adquiere en la adolescencia y a menudo guarda relación con períodos de latencia parasitaria en la sangre periférica. Esta inmunidad suele desaparecer cuando no hay exposición repetida a la infección. La presencia de anticuerpos en niños podría estimar la incidencia de malaria en una región, o bien, en áreas donde las cepas de parásitos tienden a producir recaídas, la presencia de estos anticuerpos sugeriría la probabilidad de reinfección (Loyola-Elizondo, 1991).

### **2.2.6 Usos e interpretación de la seroepidemiología en malaria**

Las preguntas que los estudios seroepidemiológicos tratan de responder son tres: 1) ¿Hay malaria o transmisión de malaria, aquí y ahora? 2) ¿Cuál es el nivel de endemicidad o de intensidad de la transmisión, aquí y ahora? y 3) La malaria o la transmisión de malaria ¿está aumentando o disminuyendo? (Molineaux, 1981). Como la serología refleja la experiencia malárica pasada y presente de una población, es útil como herramienta complementaria en la vigilancia epidemiológica; su utilidad depende del contexto, bien se trate de lugares endémicos o no. Las pruebas serológicas para malaria pueden emplearse para (Ray, 1985): 1) Diagnóstico, para detección de antígenos o anticuerpos 2) Epidemiología y control de la malaria. El mayor rol de la serología de la malaria, especialmente en áreas donde la malaria es o ha sido endémica: (i) detección del nivel de endemicidad malárica. (Draper, Voller y



Carpenter, 1972). La curva del perfil serológico (puntos del porcentaje de seropositividad contra los diferentes grupos de edad) puede determinar el estatus serológico del área. Áreas con alto nivel de transmisión muestran anticuerpos en niños de 1-5 años de edad (incluye al grupo centinela, de 2 a 4 años de edad), mientras en áreas sin transmisión activa, este grupo será 100% seronegativo. En áreas con alto IPA todos los grupos de edad se encuentran igualmente afectados, con una alta seroprevalencia en el grupo centinela (Ray, 1985). Los valores de seroprevalencia en el grupo centinela reflejan la verdadera intensidad de la transmisión (Draper, Voller y Carpenter, 1972). Los niveles de anticuerpos y particularmente su tasa de incremento en los niños, son indicadores del grado de experiencia malárica de la población y es muy probable que esta determine el desarrollo de inmunidad efectiva. Los títulos de IFI muestran una buena correlación, al menos durante la niñez, con la tasa parasitaria en áreas hiperendémicas (Voller, 1971) (ii) transmisión en determinadas áreas y momentos, fluctuaciones estacionales (la prevalencia de anticuerpos se eleva al final de la época de transmisión y disminuye antes de la próxima temporada), o interrupción de la transmisión (quienes nacen después que el riesgo de infección ha sido eliminado, no desarrollan anticuerpos antimaláricos, confirman la ausencia de transmisión) y delimitación de focos por transmisión persistente o renovada. (iii) también se evalúa el efecto de medidas de control: cambios progresivos en la seropositividad pueden indicar si estas medidas son exitosas o no (Ray, 1985). De esta manera, los estudios seroepidemiológicos en malaria se han empleado para evaluar la intensidad de la transmisión (Kumar, 1987; Voller y Bruce-Chwatt, 1968), evaluar reducciones de la transmisión (Cook y col., 2010; Voller y col., 1980; Cornille-Brogger y col., 1978; Draper y col., 1972), estudiar cambios en la prevalencia siguientes a la implementación de programas de control (Stewart y col., 2009; Williams y

col., 2009; Corran y col., 2008; Corran y col., 2007; Drakeley y col., 2005) y en escenarios de erradicación de la malaria (Bruce-Chwatt, Draper y Konfortion, 1973; Ambroise-Thomas y col., 1976; Bruce-Chwatt y col., 1975).

### **2.2.7 Tratamiento. La pauta antimalárica venezolana**

Contempla el tratamiento de cura radical para *P. vivax* recomendado por la OMS: combina cloroquina (CQ) a razón de 25 mg de base por kilo de peso corporal distribuidos en 3 días y primaquina (PQ), 0,25 mg de base por kilo de peso corporal, por día, durante 14 días. La primera, como esquizonticida sanguíneo, elimina trofozoítos y esquizontes, formas asexuales responsables de las manifestaciones clínicas de la malaria y la segunda, como esquizonticida tisular elimina los parásitos en desarrollo o durmientes (hipnozoítos), en el hígado, para prevenir las recaídas (WHO, 2006).

### **2.3 El enfoque de riesgo y los factores de riesgo para malaria**

Un factor de riesgo es un aspecto de la conducta personal o estilo de vida, exposición ambiental o una característica congénita o heredada, que sobre la base de la evidencia epidemiológica, se asocia a una condición relacionada con la salud (Last, 1995). Algunos factores de riesgo se pueden modificar, como los relacionados con conductas y algunos ambientales, como las condiciones de la vivienda, por ejemplo. Otros, como la edad, el género, la raza, la historia familiar, no son susceptibles de cambio. Aunque algunos no puedan modificarse, conocerlos permite identificar ciertos individuos o grupos humanos, que merecen estrecha vigilancia y atención.

La ocurrencia de la malaria humana en un lugar y momento determinados depende de la interacción de tres elementos básicos. Siguiendo una definición ecológica de la enfermedad (Bruce Chwatt, 1986), estos elementos son el hospedador humano (como reservorio/portador

o receptor/susceptible). El agente, puede ser el parásito (agente de infección) o el vector (agente de transmisión). El tercer elemento es el ambiente, donde se definen las circunstancias que se convierten en factores de riesgo para la enfermedad en la dinámica de la transmisión, según la cual el agente determina tanto la estabilidad como la condición inmunológica de la población (Gilles y Warrell, 1993). El ambiente (físico, biológico, social y económico) que rodea al hospedador y al agente, proporciona el marco para las actividades humanas y tanto para la dispersión como para la proliferación de los vectores (Gilles y Warrell, 1993; Wernsdorfer y Wernsdorfer, 1988).

Las consecuencias de la inoculación de esporozoítos pueden representar un espectro de posibilidades: desde No-infección (los esporozoítos o los esquizontes hepáticos son destruidos) hacia →Infección Asintomática→ Enfermedad Moderada→ Enfermedad Severa→Muerte (Koram, 1993; Hayes, Marsh y Snow, 1992). Los factores de riesgo operan no sólo al nivel de infección/no-infección sino también a nivel de enfermedad asintomática/enfermedad sintomática. En Venezuela, la mayoría de las infecciones son de curso benigno, usualmente no severas; la severidad puede ser un problema donde existe transmisión a *P.falciparum*. Para el estado Sucre, donde predominan las infecciones a *P. vivax*, el enfoque principal estaría sobre los niveles de No-infección/infección asintomática/infección moderada.

Factores de riesgo para malaria son las variables que determinan el incremento y la magnitud de la incidencia en áreas específicas. Corresponden a cualquier característica, atributo, condición o circunstancia que incrementa la probabilidad de la ocurrencia de la malaria (expresada como morbilidad o mortalidad) en un momento dado (Castillo-Salgado, 1992). Los factores de riesgo para malaria se pueden clasificar en factores ecológicos, geográficos,

entomológicos, sociales, económicos, demográficos y aspectos relacionados con la estructura y organización de los servicios de salud (Martens y col., 1995; Castillo-Salgado, 1992). Aunque se hará una breve referencia a cada uno de ellos, por la vasta literatura, las siguientes secciones enfatizarán en aspectos ambientales, sociales, económicos y de comportamiento humano, hacia los cuales se orientó el sistema de variables para el estudio realizado en Yaguaraparo.

### **2.3.1 Factores ambientales**

El clima influye sobre el hospedador, el parásito y las poblaciones del vector, para el cual existen niveles críticos de temperatura y humedad (Gilles y Warrell, 1993; Miller y Warrell, 1990). La transmisión malárica puede mostrar un patrón estacional asociado con las precipitaciones (Lindsay y col., 1993), por el incremento de los criaderos, aunque algunos autores reportan no encontrar diferencias significativas de la prevalencia de malaria entre dos estaciones (Mmbando y col., 2009). El clima también influye en el terreno, el tipo de suelo, uso de la tierra ((Lindsay y Birley, 1996) y en los cuerpos de agua vinculados con actividades humanas (Mouchet y Blanchy, 1995; Service, 1991) y los ritmos a los cuales las personas realizan ciertas actividades (Gilles y Warrell, 1993; Service, 1991). Para Venezuela, se ha observado que los casos de malaria aumentan significativamente un año después de ocurrido el fenómeno de El Niño (Bouma y col., 1997; Bouma y Dye, 1997).

La introducción o el incremento de animales en un área dada pueden influir en las densidades y preferencias alimentarias de los vectores. Una alta densidad animal podría reducir la antropofilia de los vectores y la endemidad (Service, 1991). Sin embargo, bajo ciertas condiciones, una barrera animal podría no proteger a las personas de ser picadas en sus casas e incluso incrementaría las posibilidades de sufrir picaduras (Schultz, 1989; Sota y Mogi,

1989; Kirnowordoyo y Supalin, 1986). También se ha establecido que el riesgo parece estar relacionado no sólo con la presencia de animales, sino con su ubicación o disposición respecto a los asentamientos humanos (Hewitt y col., 1994; Shultz, 1989). Con respecto a la presencia de pequeños animales domésticos, algunos autores han encontrado efectos sobre la ocurrencia de la enfermedad (Banguero, 1984). La disminución de la población de animales puede aumentar la frecuencia de picadura de los mosquitos sobre el hombre (Service, 1991). En la Guyana Británica, debido a un déficit de animales, el originalmente zoológico *Anopheles aquasalis* se desvió a alimentarse sobre el humano. Esto, sumado a la presencia de trabajadores migrantes, infectados con malaria, reintrodujo la malaria 16 años después de haber sido erradicada de la costa; *An. aquasalis* desplazó a *An. darlingi* como vector local primario (Giglioli, 1963). *An. aquasalis* es el vector principal de la malaria en el estado Sucre.

En el extremo occidental del estado Sucre se han descrito como factores de riesgo ambiental: altitudes por debajo de 50 metros sobre el nivel del mar, pendientes por debajo de 10%, viviendas a menos de 500 metros y hasta a 1 kilómetro de criaderos de *An. aquasalis*, principalmente ríos y canales, presencia de vegetación boscosa o de manglar, áreas urbanizadas y presencia de arbustos. Los autores enfatizaron la importancia de la densidad de población, la proximidad a hábitats larvarios y el número de criaderos próximos a asentamientos humanos como factores de riesgo para malaria. Emplearon registros históricos de casos (Barrera y col., 1998).

Los factores socioeconómicos. Los factores sociales y económicos tienen un importante efecto, ya que la prevalencia de la malaria es mayor en países en vías de desarrollo. Razones sociales, económicas, culturales y políticas que determinan actividades, comportamientos y

desplazamientos humanos, han diseminado *Plasmodium* spp., vectores, y poblaciones susceptibles. El rápido crecimiento de la población y la migración urbana, diversos cambios ecológicos, guerras, desastres naturales, peregrinaciones, el incremento de la pobreza y el aumento de los viajes internacionales han contribuido a la emergencia de la malaria, su recurrencia, diseminación y persistencia (Schoneberg, Apitzsch y Rasch, 1998; Zucker, 1996; Rodier y col., 1995; Gilles y Warrell, 1993). En el grupo de factores socioeconómicos, particularmente la vivienda, el hacinamiento, el saneamiento, la ocupación, la educación y el ingreso, se reconocen generalmente como factores de riesgo para infección por malaria en América, Asia y África (Koram y col., 1995a; Butraporn y col., 1986; Banguero, 1984). Otros autores señalan que los determinantes socioeconómicos no son factores de riesgo para la malaria severa, en Gambia (Koram y col., 1995b) y Gabón (Luckner y col., 1998).

Vivienda. El riesgo de tener malaria se ha asociado mayormente a habitar en viviendas de construcción pobre (Rodríguez-Ulloa y Rivera-Jacinto, 2008; Gunawardena y col., 1998; Koram y col., 1995a; Adiamah y col., 1993; Gamage-Mendis y col., 1991). En otros casos, no se ha encontrado asociación entre el grado de integridad de la estructura de la casa – vivienda completa o incompleta–, como en Colombia (Banguero, 1984) o el tipo de construcción de la casa, en Kenia (Snow y col., 1998) y la incidencia de malaria. El riesgo puede ser reforzado por la ubicación de la casa y vivir en casas próximas a los criaderos del vector (Rodríguez-Ulloa y Rivera-Jacinto, 2008; Rodríguez, Rivera y Rebaza, 2007; Gunawardena y col., 1998; van-der-Hoek y col., 1998; Thompson y col., 1997; Butraporn y col., 1986; Hyma, Ramesh y Chakrapani, 1983). También en Sri Lanka se ha descrito una fuerte asociación entre la incidencia malárica y el tipo de construcción de la vivienda, independientemente de la ubicación (Gamage-Mendis y col., 1991). En Gambia se ha

encontrado que los niños que viven en casas con aleros cerrados (espacios entre techo y pared) experimentan menos ataques de malaria (Lindsay y Snow, 1988). La distribución del espacio en la vivienda también se ha considerado y las cocinas dentro de la vivienda se describen como un rasgo protector en Honiara, Islas Salomón (Bell y col., 1997). También en el Sudán rural se describen menos episodios de malaria en viviendas con tres o más habitaciones y más episodios en viviendas con más de cinco personas (el-Samani, Willet y Ware, 1987), lo cual asoma el hacinamiento como un buen predictor del riesgo malárico (Koram y col., 1995a; el-Samani, Willet y Ware, 1987).

Saneamiento. En áreas urbanas de la India se ha encontrado asociación entre la malaria y deficiencias en el alcantarillado o manejo de aguas negras, saneamiento y drenaje (Hyma, Ramesh y Chakrapani, 1983).

### **2.3.2 Factores del hospedador**

Edad, género y procedencia. Los niños son generalmente el grupo más vulnerable ante la malaria, con un grado de susceptibilidad más alto que los adultos (Gilles y Warrell, 1993; Yeneneh y col., 1993), mientras en áreas de malaria inestable, todos los grupos se consideran vulnerables a la infección debido a que la población no es inmune (Mouchet y col., 1993). En Chiapas, México, haber nacido fuera de la localidad de residencia se detectó como factor de riesgo para la infección por *P. vivax*, con una Razón de Productos Cruzados (OR) de 11,67 (Danis-Lozano y col., 1999).

La enfermedad asintomática puede deberse a resistencia no específica a la infección; este tipo de resistencia no depende de la exposición previa a la malaria, puede ser adquirida o innata. Entre los factores adquiridos se encuentra el estatus nutricional. Entre los factores innatos asociados con susceptibilidad reducida, están los polimorfismos genéticos de los glóbulos

rojos, por ejemplo, HbS (hemoglobina S o falciforme, en anemia drepanocítica), Factor Duffy, y ciertos antígenos leucocitarios humanos o Antígenos de Histocompatibilidad (HLA) (Marsh, 1993). Por ejemplo, se requiere la presencia de los determinantes Duffy (Fya o Fyb o ambos) en la superficie del glóbulo rojo para que éste pueda ser invadido por los merozoítos de *P. vivax*. El genotipo Duffy-negativo (FyFy) se encuentra en forma predominante en la población africana y americana de piel negra, y le confiere a este grupo humano, resistencia innata a la infección por *P. vivax*, no así a la infección por las otras especies plasmodiales (Welch, McGregor y Williams, 1977).

Embarazo. La malaria se reconoce como un factor de riesgo durante el embarazo (Luxemburger y col., 1997; Mlay y col., 1994, Reuben, 1993), siendo las primigrávidas un grupo de alto riesgo para la infección (Cot y col., 1993).

Actividades ocupacionales. Los adultos tienen alto riesgo para contraer malaria, debido a las actividades que realizan en ciertos ambientes, por razones laborales (Lansang y col., 1997; Camargo y col., 1996 y 1994; Luxemburger y col., 1996; Reuben, 1993; Singer y Sawyer, 1992; Fungladda y col., 1992; Banguero, 1984), donde el riesgo ocupacional puede afectar a hombres y mujeres de la misma forma (Sevilla-Casas, 1993). Estas actividades, de índole económico, tradicional o ilegal (Singhanetra-Renard, 1986) o las más simples, como mirar televisión en la noche (Leake y Hii, 1994), pueden incrementar el riesgo malárico.

Movimientos poblacionales. La malaria puede ser adquirida por individuos que pasan temporadas en áreas endémicas (Zoller y col., 2009; Sevilla-Casas, 1993; Arasu, 1992; Squarcione y col., 1991; Butraporn y col., 1986; Rajagopalan, Jambulingam y Sabesan, 1986; Sawyer, 1986). Viajar a áreas rurales con altos niveles de transmisión (Koram y col., 1995b; Randriantsimaniry, 1995; Ng'andu y col., 1989; Fungladda y col., 1987; Sornmani y col.,



1983) así como también haber estado en los lugares de residencia y de trabajo, durante las dos semanas previas al inicio de la enfermedad (Fungladda y col., 1987), e historia de haber tenido malaria en el último año (Ng'andu y col., 1989), han sido factores asociados en forma significativa con la infección malárica. En Tailandia, los viajeros tienen un riesgo 7,8 veces mayor de infectarse por malaria que aquellos que permanecen en sus áreas de residencia. (Aramrattana, 1993).

Educación y Estatus Socio-económico. La malaria es menos frecuente entre personas con algún nivel de educación (Gazin y col., 1994; Butraporn y col., 1986) y entre aquellas con un razonable ingreso familiar anual (Carme y col., 1994; Butraporn y col., 1986). El alfabetismo se ha asociado con el conocimiento acerca de prevención de la malaria (Yeneneh y col., 1993). Sin embargo, otros estudios en áreas con transmisión estacional en Gambia, no han encontrado asociación entre el riesgo malárico y el nivel general de educación de los padres de niños con malaria (Koram y col., 1995a).

### **2.3.3 Factores de riesgo conductual**

Conocimientos, actitudes y prácticas. La presencia de malaria entre ciertos individuos y grupos se relaciona también con la conciencia cultural, el conocimiento y las actitudes que estas personas desarrollan con respecto a la prevención y tratamiento de la malaria. Los factores de riesgo conductuales resultan de las relaciones complejas que las personas establecen con su ambiente.

Entre pobladores de áreas con terrenos de poca altitud, con marismas o pantanos, con alta prevalencia malárica (Malawi rural), se investigó sobre los puntos de vista acerca del nivel, seriedad, control y predicción del riesgo malárico, así como también sobre la aceptación de las medidas de prevención y control por parte de las personas. Este grupo humano consideró

que la malaria era impredecible e incontrolable y no mostró conductas positivas en relación con las medidas de prevención. Los factores sociales, más que las percepciones personales de riesgo, parecieron tener influencia sobre la frecuencia de aceptación de los procedimientos para prevenir y controlar la enfermedad (Ager, 1992). En Gambia, los hijos de madres con menor conocimiento acerca de malaria, tenían un mayor riesgo epidemiológico (Koram y col., 1995a). Un mayor conocimiento de la importancia y conducta del vector en la transmisión de la malaria, así como del rociamiento de insecticidas, se han descrito como factor para disminuir el riesgo de infección, independientemente de si se toman o no las medidas de precaución en el área endémica (Castilla y Sawyer, 1993). Otros autores han encontrado que un buen conocimiento de la transmisión de la malaria y de los mosquitos en Honiara (Islas Salomón) no se traduce necesariamente en una menor tasa de transmisión (Bell y col., 1997). En un área de alta endemicidad de Brasil, sólo 13% (8/61) sabía que la malaria era una enfermedad de transmisión vectorial (Suarez-Mutis y col., 2007). En Guatemala y Uganda, más de 90% de los pacientes sabía que los mosquitos transmitían malaria (Klein y col., 1995) y 93% de los residentes respondió que la picadura de un mosquito que hubiese picado a un paciente infectado podría causar la enfermedad (Njama y col., 2003; Ruebush, Weller y Klein, 1992). Se registraron resultados menores, pero importantes (48%) en México (Rodríguez, 2003) y Kenia (Ongore y col., 1989).

En Etiopía, donde 85% de las mujeres reconoció uno o más de los síntomas comunes de la enfermedad, las formas de transmisión se comprendieron en forma deficiente y el conocimiento acerca de la transmisibilidad disminuyó mientras se incrementaba la distancia geográfica al servicio de salud. En este grupo, sólo 23% de las mujeres creía que la transmisión podía prevenirse y la severidad de la enfermedad fue el principal factor

determinante para ir en busca del tratamiento (Yeneneh y col., 1993). Un estudio sobre las variaciones estacionales de la percepción de riesgo con respecto a enfermarse por malaria, señaló que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la enfermedad febril eran afectados por la temporada que las personas pensaban que era, por cuáles enfermedades pensaban ellas que eran las más comunes en cada estación y también por su percepción de cuán abundantes eran los mosquitos (Winch y col., 1994). La población tailandesa migrante ha mostrado tener un conocimiento moderado (40%) acerca de la malaria, con un porcentaje aun menor (20%) de conductas preventivas hacia la enfermedad. Niveles moderados de conocimiento y actitudes no parecen proporcionar a la población la capacidad para protegerse a sí mismos contra la malaria (Butraporn y col., 1995). En Chiapas, México, no usar los servicios de salud (OR 4,69), nunca usar mosquiteros (OR 3,98) y tener pobre conocimiento de la transmisión de la malaria, prevención y tratamiento (OR 2,30) se describieron como factores de riesgo para infección por *P. vivax* (Danis-Lozano y col., 1999). Se reporta el efecto protector del uso de mosquiteros en menores de 5 años de edad, al evaluar la seroprevalencia, en población de Gambia y Guinea Bissau (Satoguina y col., 2009).

#### **2.3.4 Factores del parásito. Importancia de las recaídas en malaria *vivax***

Las cuatro especies más comunes de *Plasmodium* humano describen un número de cepas con diferentes rasgos y diferentes implicaciones epidemiológicas. Debe mencionarse la susceptibilidad de diversas especies de *Anopheles* a estas cepas parasitarias y los diferentes grados de resistencia a las drogas antimaláricas que se han descrito para determinadas cepas geográficas de *P. vivax* y *P. falciparum* (Gilles y Warrell, 1993). Se ha determinado que la resistencia a la cloroquina incrementa hasta cinco veces el riesgo de muerte por malaria entre niños (Trape y col., 1998). Un tercer aspecto de importancia epidemiológica es el fenómeno

de las recaídas. Definidas como una manifestación repetida de infección debida a la sobrevivencia de las formas exoeritrocíticas (hipnozoítos) a nivel hepático, solamente ocurren en las infecciones a *P. vivax* y a *P. ovale*. En el caso de *P. vivax*, los patrones de recaídas son característicos de una línea o aislado particular del parásito involucrado. Después de una fase inicial de desarrollo exoeritrocítico, o período prepatente, usualmente de una o dos semanas, los parásitos de origen tropical tienden a causar recaídas a intervalos de uno o dos meses, por períodos de hasta un año o más prolongados. Los parásitos de las áreas templadas generalmente causan recaídas sólo después de 8 a 10 meses (Wernsdorfer y Wernsdorfer, 1988). En un área de alta incidencia de malaria a *P. vivax*, en El Salvador, se describió un patrón de recaída similar al de la zona templada, con el registro de recaídas después de 5 a 8 meses. Estos casos no recibieron tratamiento con primaquina para realizar cura radical de la infección a *P. vivax* (Mason, 1975). Las recaídas pueden ocurrir de una a cuatro veces después de recibir el tratamiento de cura radical (Dua y Sharma, 2001; Kitchener, Auliff y Rieckmann, 2000).

### **2.3.5 Factores del vector**

Los hábitos de picadura y reposo de los anofelinos definen parcialmente su eficacia vectorial. El nivel de susceptibilidad que los mosquitos exhiben ante los insecticidas representa un factor de riesgo en sí mismo y es reforzado por factores de comportamiento humano o factores socio-culturales (falta de aceptación de las medidas de control para la malaria, comportamientos de búsqueda de tratamiento, prácticas en la utilización de medicamentos, nivel de conocimiento en relación con la prevención y transmisión de la malaria). Las combinaciones posibles de conductas humanas riesgosas con factores desfavorables para el control, relativos al vector, pueden interferir con los programas de control (ter-Kuile y col.,

1995; Sornmani, 1992). *An. aquasalis* colectados picando en casas de Santa Fe y Guayana en el estado Sucre, Venezuela, se identificaron positivos para esporozoítos de *P. vivax* mediante detección del antígeno con ELISA, en valores mayores en el extradomicilio que en el intradomicilio (Cáceres y Zimmerman, 1993). En Brasil se ha descrito que *An. aquasalis* prefiere alimentarse sobre animales (4,5-52%) en comparación con seres humanos (1,1%) o ratas (0%) (Flores-Mendoza y col., 1996). En Guyana se encontró alta preferencia por ganado vacuno y équidos (Giglioli, 1963). En Venezuela, la especie fácilmente se alimenta sobre el hombre o el animal; los experimentos sobre la selección de la fuente de alimentación muestran su preferencia ligeramente mayor por équidos (burros) en comparación con el hombre (Zimmerman, 1992). Se ha caracterizado el comportamiento de *An. aquasalis* como un reposador extradomiciliario y reposador breve a nivel intradomiciliario (Pintos, 1985; Fleming, 1986).

### **2.3.6 Factores relacionados con la estructura y organización de los servicios de salud**

En Asia, en un contexto socioeconómico con un sistema sanitario inconsistente, debilidades en el sistema de vigilancia y el no acceso a los antimaláricos, representan factores importantes que influyen en el incremento de la transmisión de la malaria (Randriantsimaniry, 1995). En un área similar, la prolongación del tiempo de eliminación del parásito en sangre debido a la subdosificación de antimaláricos, por mala calidad de la droga empleada, se señala como factor de riesgo para malaria (Maiga y Brinkmann, 1987). En el área fronteriza Tailandia-Myanmar, de baja transmisión, donde se evaluó la importancia de los asintomáticos en la transmisión, el riesgo individual de malaria disminuyó en 50% durante el periodo en el cual se desarrolló búsqueda activa de casos. También, la incidencia de *P. falciparum* y *P. vivax* disminuyó en 15% y 25%, respectivamente, con el uso de

artesunato/mefloquina para tratar *P. falciparum*. Recomendaron los autores promover el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano con terapia combinada de artemisina y hacer búsqueda activa de casos (Lawpoolsri y col., 2010). En el campo de los servicios de salud, también es importante considerar el control vectorial y si éste es o no aplicado de forma enérgica, continua y oportuna en las áreas problema. Globalmente, todos aquellos componentes programáticos, cuyo desarrollo se vea limitado localmente, pasan a constituir factores de riesgo.

**3**

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Área de estudio**

El Municipio Cajigal del estado Sucre tiene un área de 389 kilómetros cuadrados donde habitan aproximadamente 23 000 personas. Comprende alrededor de 2,3% del total de la población de Sucre y se divide en tres parroquias: El Paujil, Libertad y Yaguaraparo, con aproximadamente 14%, 29% y 57% de la población municipal, respectivamente (INE, 2003). La parroquia Yaguaraparo (104 kilómetros cuadrados y unos 11 000 habitantes, Anexo B) tiene su principal concentración humana en el poblado capital homónimo, con los principales servicios administrativos, educativos y de salud del municipio. En febrero de 2004, en momento previo al inicio de la investigación, se realizó un censo de población del municipio, para actualizar el universo de estudio. Así se distinguieron en la parroquia Yaguaraparo, 21 sectores en el casco y 28 localidades en los alrededores, con una población de 5 432 y 4 774 personas, respectivamente, resultados concordantes con las proyecciones del INE (INE, 2001a).

La parroquia Yaguaraparo fue seleccionada para el estudio por tratarse, históricamente, de un lugar con una importante intensidad y persistencia de la transmisión malárica. El Anexo A muestra el comportamiento de la malaria en Sucre respecto al país, en Cajigal y en la parroquia Yaguaraparo, donde la fórmula parasitaria a *P. vivax* varió entre 99,7% y 100% anual, en el lapso 1998-2007.



### **3.2 Diseño de la investigación**

El estudio de prevalencia comprendió tres cortes epidemiológicos, realizados en febrero, junio y noviembre de 2004, en los momentos de alta, baja y mediana transmisión, respectivamente, según el comportamiento local de la malaria en la década anterior (Anexo C), para caracterizar la prevalencia de malaria de acuerdo a la dinámica estacional. Se midió la prevalencia de anticuerpos antimaláricos y la prevalencia de parasitemia. Además se identificó el espectro clínico de la malaria local y la asociación de la seroprevalencia con factores individuales, socioambientales de vivienda y conductuales. Durante los cortes, la investigación simultánea de factores conductuales exploró las percepciones, conocimientos y prácticas de la comunidad sobre malaria (Anexo D). Adicionalmente, entre septiembre de 2004 y junio de 2005 (6 meses), se realizó el estudio anidado de una cohorte con 53 enfermos atendidos y diagnosticados en los principales centros de salud de la Parroquia (solicitaron espontáneamente al servicio de salud la toma de muestra hemática, para examen de gota gruesa y extendido), realizándose así reclutamiento (del 8 de septiembre al 9 de diciembre de 2004, según criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo diseñado para este fin) y seguimiento (diario durante el tratamiento, quincenal los primeros tres meses, mensual los otros tres), para determinar la frecuencia de recurrencias (Anexo E).

### **3.3 Tamaño y selección de la muestra**

La precisión de la estimación de la prevalencia depende del tamaño de la muestra. Para el estudio en Yaguaraparo se calculó empleando el programa EpiInfo, con los parámetros de población (11 000 habitantes), prevalencia esperada (60%), peor valor aceptado (50%), con un nivel de confianza de 95% y un porcentaje de no respuesta (25%) se obtuvo una  $n$  o tamaño mínimo de muestra de 113,75 o 114 individuos por corte. La frecuencia esperada de

la prevalencia en la población de Yaguaraparo se estimó a partir de la observación de las frecuencias de la casuística para la Parroquia por localidad y considerando sus fluctuaciones en la década anterior a 2004. La  $n$  mínima de participantes por corte se aplicó al estudio de prevalencia, factores asociados y al de conocimientos. Empleando el censo, se asignó proporcionalmente la cantidad de personas a ser encuestadas en el casco y en los alrededores, seleccionados al azar, empleando tablas de números aleatorios sucesivas en cada corte. Este muestreo probabilístico aumentó la posibilidad de que los participantes fueran representativos de la población de Yaguaraparo, lo cual aseguraría la validez interna del estudio y permitiría extrapolar los resultados. La relación entre el tamaño de la muestra y el tamaño de la población determinó que la probabilidad que tuvo cada individuo censado en la Parroquia, por corte, de ser seleccionado por el azar para participar en el estudio fuese 0,01 ( $n/N=114/11\ 000$ ).

### **3.4 Recolección de la información y procedimientos**

La Encuesta de Prevalencia (Anexo D), para registrar los valores de las variables, se estructuró en cuatro apartados. El primero, sobre información sociodemográfica (edad, sexo, lugar de nacimiento, lugar de residencia, ocupación, tiempo de residencia, nivel de instrucción, religión, movilidad), y clínico epidemiológica (antecedente malárico personal y familiar, antigüedad del último episodio malárico, consumo actual de antimaláricos y estado de salud al momento de la encuesta); el segundo, sobre aspectos socio ambientales de vivienda (habitantes por vivienda, menores de 15 años, mayores de 65 años, escolaridad en menores, personas con salario, ocupación del jefe de familia, tipo de vivienda, número de ambientes de dormir, ventanas, aleros, anexo, suministro de agua, disposición de excretas, presencia de animales, vegetación en torno a la vivienda). Para realizar medición de la

pobreza, se aplicó el método de Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), el cual utiliza cinco indicadores que reflejan el nivel de insatisfacción de las necesidades básicas humanas (INE, 2001b). Son: 1) niños en edad escolar (7-12 años) que no asisten a la escuela, 2) hacinamiento crítico, cuando hay más de tres personas por cuarto para dormir, 3) viviendas inadecuadas, improvisadas (ranchos y ranchos campesinos) 4) viviendas sin servicios básicos (agua potable, eliminación adecuada de excretas) y 5) alta dependencia económica, aquellos hogares con más de tres personas por persona ocupada, cuyo jefe de hogar no haya alcanzado una escolaridad de tres grados o tres años. Se derivan tres estratos: Hogares con Necesidades Básicas Satisfechas (NBS) o “no pobres”, no presentan ninguno de los indicadores descritos; Hogares con Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), u “hogares pobres”, cuando presenten al menos uno de los cinco indicadores y Hogares en “pobreza extrema” si presentan dos o más de los indicadores considerados.

El tercer apartado de la encuesta, para explorar aspectos conductuales, incluyó preguntas abiertas y cerradas acerca de malaria como problema de salud percibido, conocimientos sobre diagnóstico, causa, tratamiento y prevención, prácticas ante la fiebre y de protección personal, uso y opinión sobre los servicios locales de salud. Para estructurar este apartado, se desarrolló el concepto de diseño mixto cuali-cuantitativo (Ulin, Robinson y Tolley, 2006). Se habían realizado, entre octubre de 2003 y enero de 2004, entrevistas a informantes claves y grupos de discusión locales (estudiantes, amas de casa, docentes, agricultores, trabajadores del sistema de vigilancia de malaria, representantes de la sociedad organizada y autoridades del municipio), identificados por una sectorización geográfica con referencia en los centros de salud de Cajigal (Sojo-Milano y col., datos no publicados). Se exploraron igualmente, conocimientos, prácticas y percepciones sobre la importancia, causa, diagnóstico, tratamiento

y prevención de la malaria, para decidir cómo y cuáles preguntas elaborar. La información derivada de estas técnicas, permitió definir, construir y ajustarlas, resolver su formato abierto o cerrado y listar las alternativas, ya adaptadas al contexto local, para insertarlas en el instrumento Encuesta de Prevalencia. Las técnicas citadas permitieron listar las alternativas en el caso de las preguntas cerradas y, por su lado, las preguntas abiertas permitieron respuestas donde el participante empleaba sus propias palabras (enfoque naturalista) y el encuestador las registraba en el orden declarado, lo cual en conjunto hizo “abierto” al instrumento, aunque la estructura de las preguntas estuviera predeterminada. Se trabajó con cinco tipos de preguntas, de los seis habituales: demográficas, de conocimiento, sobre experiencias/conductas, sobre opiniones/creencias y sentimientos (Patton, 1987). De esta forma, se obtuvo un instrumento integral, para alcanzar los objetivos del estudio, que ayudaría a lograr una visita eficaz, una conversación fluida, y evitó que se dispensara un trato fraccionado al participante, al obtener la información. El cuarto apartado de la encuesta de prevalencia se destinó al registro de los resultados de laboratorio.

Antes de su aplicación definitiva, se hizo validación por expertos (sociólogos y malariólogos) y un estudio piloto ( $n=20$ ), lo cual ayudó a hacer más claras las preguntas y a identificar el uso local de la palabra “paludismo”, en lugar de “malaria”. El estudio piloto ( $n=20$ ) sirvió para validación del instrumento y adiestramiento de los encuestadores en los procedimientos; por semejanza epidemiológica con Yaguaraparo, se hizo en la parroquia El Paujil. Ello permitió hacer ajustes a la encuesta diseñada, uniformar los procedimientos de entrevista, de toma de las muestras hemáticas y de distribución del tiempo para ubicación y encuesta de los individuos. Así se minimizó el sesgo del observador y se atendieron aspectos administrativos del proyecto. Cada visita (sin incluir el tiempo para ubicación de la vivienda y el

participante) consumió, en promedio, treinta minutos, para las preguntas y la toma de muestras biológicas. El máximo rendimiento fue de 15 encuestas por día (lugares más concentrados), con promedio y moda de 10 y mínimo de 5. Cuando los individuos seleccionados al azar fueron identificados como defunciones o no habitantes actuales en el área, se reemplazaron por el habitante siguiente inmediato registrado en el censo. En la administración de la encuesta participaron dos médicos asistidos por un promotor social en salud, un visitador rural o por un cazador de malaria.

Para el estudio de recurrencias parasitarias, se diseñó un protocolo (Anexo E), adaptando recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, OMS y la Organización Panamericana de la Salud (RAVREDA, 2003; WHO, 2003; OPS, 1998) para estudios similares. Las Fichas de Reclutamiento y Seguimiento reunían información sobre factores individuales (edad, sexo, ocupación, peso, embarazo), clínico-epidemiológicos (temperatura, sintomatología entre contactos, efectos secundarios, fecha del último episodio malárico, distancia entre ese último episodio y el actual, síntomas de inicio o del día de reclutamiento, síntomas al momento de la recurrencia, tiempo que tarda el paciente en consultar, días de aparición de la fiebre) y parasitológicos (densidad parasitaria inicial y de recurrencia, momento de reaparición/detección de la parasitemia), así como información terapéutica (dosis calculada, número de comprimidos administrados, fecha de inicio y culminación del tratamiento, lote del medicamento). Entre septiembre y diciembre de 2004, se reclutaron los participantes, con apoyo en el sistema rutinario de vigilancia, que detectaba a los parasitados en Yaguaraparo capital, El Paujil y Río Seco de la Parroquia Libertad, principales poblados. Después de explicar la naturaleza del estudio, su finalidad y duración, obtenido el consentimiento informado, se concretó el reclutamiento en aquellos con 8 o más años de

edad, quienes confirmaron permanencia en el área en los próximos seis meses, estado de salud sin enfermedades concomitantes y la no existencia de embarazo. El día de reclutamiento se procedía a la toma de una muestra hemática adicional para el estudio de la gota gruesa y extendido y al llenado de la Ficha. Ese mismo día se iniciaba el tratamiento, que supervisaba un miembro del equipo del estudio, quien observaba e interrogaba, durante los 14 días, si se presentaban vómitos o diarrea durante el mismo. Se administró cloroquina (25 mg/kg, distribuidos en 3 días en esquema de 10/10/5) y primaquina (0,25 mg/kg/día, durante 14 días), empleando medicamentos del mismo lote, para tratar toda la cohorte, supervisando el consumo y efectos de cada una de las dosis, por 14 días. El seguimiento, estructurado para 6 meses continuos, se desarrolló entre septiembre de 2004 y junio de 2005. Iniciaba con el tratamiento supervisado e incluía encuentros los Días 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 112, 140 y 168 (es decir, contacto diario durante el tratamiento inicial, quincenal los primeros tres meses y mensual, los últimos), para verificar el estado de salud y hacer toma de la muestra hemática de control, con registros en la Ficha de Seguimiento. Se acordó un sistema de citas o visitas que aceptaba variaciones de hasta dos días, más o menos, respecto al fijado por el protocolo. Se indicó al participante consultar ante cualquier signo o síntoma, aunque no correspondiera a los días prefijados. Quienes presentaron recurrencias, recibieron el esquema terapéutico oficial. Se aceptaron como exclusiones, pero no deserciones, el traslado del paciente a un lugar fuera del alcance del seguimiento, mudanza, por ejemplo; se consideró abandono cuando el paciente rehusó continuar con el seguimiento. En estos casos, el Registro de Febriles y Casos del centro de salud permitió conocer si consultaron para toma de lámina posteriormente, una vez fuera del estudio. Se estableció un Plan de Supervisión Diario y Semanal, hasta la conclusión. El protocolo incluyó así la apertura de una carpeta por

participante (Anexo E), donde junto a las Fichas de Reclutamiento y Seguimiento, se registraba el uso de Tablas Individuales de Tratamiento, para registro del consumo diario y control del número de tratamientos recibidos, Calendarios Individuales de Seguimiento, para fijar las fechas de futuros encuentros, complementado con Tarjeta de Citas, para facilitar al participante recordar los encuentros, Cuaderno de Citas para control del volumen y ritmo de trabajo de los seguidores y Cuaderno de Laboratorio, para control de las láminas examinadas por participante. El equipo local estuvo conformado por dos médicos, dos cazadores de malaria, un promotor social de salud y un microscopista.

### **3.5 Recolección y procesamiento de muestras biológicas. Técnicas utilizadas**

Al concluir la encuesta individual, se obtenían las muestras hemáticas, a través de un pinchazo con una lanceta desechable ultrafina, previa asepsia del pulpejo del dedo anular izquierdo o del talón izquierdo.

#### **3.5.1 Gota gruesa y extendido**

Las láminas eran examinadas por el microscopista ubicado en el Hospital de Yaguaraparo, haciendo lectura de no menos de 100 campos microscópicos, luego de teñir con Giemsa, según metodología de la OMS, estandarizada por el Laboratorio de Referencia Nacional para Diagnóstico de Malaria. En este, las láminas fueron sometidas a una segunda lectura, por microscopistas expertos, en Maracay. Durante la segunda lectura, se examinaron 200 campos y la densidad parasitaria fue calculada contando el número de formas parasitarias asexuales por cada 200 o 500 glóbulos blancos, asumiendo una media de 8 000 células blancas por microlitro de sangre. Se determinó empleando la fórmula  $\text{Número de parásitos} \times 8\,000 / \text{leucocitos contados (200 ó 500)}$ . También se valoró la calidad macroscópica de la lámina.

### 3.5.2 Inmunofluorescencia Indirecta

Empleando tiras de papel de filtro Whatman No.1 preparadas por el Laboratorio de Parasitología del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), previa codificación, se tomaron las muestras de sangre para su procesamiento, aplicando la prueba IFI. Desde el área de punción, las gotas de sangre impregnaron las tiras de papel. Luego de secarse completamente a temperatura ambiente, se colocaron en bolsitas plásticas individuales y se agruparon en sobres de papel dentro de un envase plástico con silica gel, manteniéndolas a bajas temperaturas hasta su procesamiento en el laboratorio del IVIC, en Los Teques. Esta prueba se realizó de acuerdo a métodos estándares (Duo-Quan, 2010; Pérez y Bolívar, 1989; Collins y Skinner, 1972;). Se utilizó antígeno preparado con sangre infectada con *P. vivax*, de un paciente de Yaguaraparo. Los ensayos de IFI fueron realizados sobre láminas sensibilizadas con antígeno purificado de *P. vivax*, las cuales fueron secadas y almacenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su uso. Las muestras fueron eluidas de los papeles de filtro, las cuales sirvieron para la estimación de los anticuerpos. Tanto las muestras como los controles fueron diluidas 1:40 e incubadas en una cámara húmeda a  $37^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos. Tras realizar 3 lavados en solución fosfato tamponada (PBS) a pH 7,2, las láminas fueron tratadas con anti-inmunoglobulinas humanas marcadas con isotiocianato de fluoresceína (FITC): anti-IgGAM-FITC, IgG-FITC e IgM-FITC, diluidos 1:100 en azul de Evans en PBS-gelatina a 0,2% e incubadas en cámara húmeda a  $37^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos, seguidos de 3 lavados en PBS pH 7,2. Por último, sobre las láminas fueron colocados cubreobjetos, a los cuales se les puso en contacto con una gota de suspensión Mowiol-Dabco y observadas en un microscopio de fluorescencia. Se consideraron positivas las muestras con títulos iguales o mayores a 1/90. En



el procesamiento, se utilizó el anti-IgGAM, pero para identificar los isotipos de Ig, se utilizó por separado un anti-IgM y anti-IgG.

### **3.5.3 Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) Anidada**

El diagnóstico por PCR fue realizado como ha sido descrito (Snounou y col., 1993), por especialistas en biología molecular en los laboratorios de BIOMED, de la Universidad de Carabobo, en Maracay. Se emplearon secuencias de oligonucleótidos específicos en las que se realizaron dos rondas de amplificación consecutivas con la finalidad de detectar la presencia del parásito (género *Plasmodium*) y la especie del mismo. En la primera ronda de amplificación se obtuvo un producto de 1200pb y en la segunda ronda de amplificación se usaron oligonucleótidos especie-específicos que detectaron inequívocamente la especie parasitaria que se encontraba en la muestra bajo estudio. En la estandarización de la prueba de PCR se utilizó el juego diagnóstico PCR Master Mix Promega® que contiene los reactivos para la reacción: Taq ADN polimerasa 50U/mL, dNTP's 400 µM, MgCl 3mM y el tampón de reacción TRIS HCl a pH 8,4. Los oligonucleótidos empleados para el sistema de PCR anidado se prepararon a una concentración final de 10 picomolar. La mezcla de reacción para la PCR fue preparada en un volumen final de 25 µL, tanto para la primera amplificación como para la segunda. Los oligonucleótidos usados en la primera amplificación fueron rPLU5/6 más 2 µL de ADN purificado. Para la segunda ronda de PCR los oligonucleótidos fueron rFAL1/2, rVIV1/2, rMAL1/2, rOVA1/2, usando 1 µL del producto de la primera amplificación. En ciertos casos, cuando el producto de la primera ronda de PCR mostró una banda fuerte en la electroforesis, fue necesario diluir 1:10 el producto de la primera amplificación y a partir de ésta se tomó 1 µL como molde de ADN para la segunda ronda de amplificación, para evitar bandas difusas por exceso de producto amplificado. Antes de

analizar las muestras se verificó la especificidad de la PCR anidada usando cepas autóctonas que fueron previamente diagnosticadas por microscopía como positivas para *P.vivax*, *P. falciparum* y *P.malariae*. Para la amplificación por PCR se empleó un termociclador PT-200 HJ Research, con el perfil de temperaturas siguiente: primera ronda de amplificación: 1) desnaturalización a 95°C por 5 min., 2) hibridación a 58°C por 2 min., 3) extensión a 72°C por 2 min. y 4) desnaturalización a 94°C por 1 min., repitiendo este perfil de temperaturas por 25 ciclos. Seguidamente el paso 2 por 2 minutos y el 3 por 5 minutos. En la segunda ronda de PCR los perfiles de temperatura fueron los mismos, con la variante de que los pasos 1 al 4 se repiten por 30 ciclos. Los diferentes fragmentos de ADN amplificados por PCR fueron separados mediante electroforesis en geles de agarosa al 2% sumergidos en tampón TAE (Tris-Acetato-EDTA) 1X. Antes de colocar las muestras en el gel, éstas fueron mezcladas con otra solución tamponada 1X (azul de bromofenol a 0,25%, xilenocianol a 0,25%, sacarosa a 40%). Luego de la corrida, los geles fueron teñidos en una solución de bromuro de etidio a una concentración final de 0,5 µg/mL, visualizándose el ADN a través de un transiluminador de luz UV a 300nm. Se llevó registro fotográfico de cada electroforesis. En la primera amplificación los oligonucleótidos utilizados fueron:

rPLU6 (5'TTAAAATTGTTGCAGTTAAAACG3'), rPLU5 (5'-CCTGTTGTTGCCTTAACTTC-3') y para la segunda amplificación: rFAL1 (5'-TTAAACTGGTTTGGGAAAACCAAATATATT-3'), rFAL2(5'-ACACAATGAACTCAATCATGACTACCCGT C-3'); rVIV1(5'-GCTTCTAGCTTAATCCACATAACTGATAC-3'), rVIV2(5'-CTTCCAAGCCGAAGCAAAGAAAGTCCTTA-3'); rMAL1(5'-TAACATAGTTGTACG TTAA GAATAACCGC-3'), rMAL2 (5'-AAAATTCCCATGCATAAAAAATTATACAAA- 3');

rOVA1 (5'ATCTCTTTTGATTTTTTAGTATTGGAGA-3') y rOVA2 (5'-AAAAGGACA CATTAAATTGTAT CCTAATG-3').

### 3.6 Procesamiento y análisis estadístico

Estudio de prevalencia y factores asociados. Las encuestas se revisaron, por omisiones o inconsistencias, dos veces: inmediatamente después de realizadas y horas después, por el coordinador del trabajo, el mismo día. La tasa de prevalencia (P) se obtuvo al relacionar (número de personas infectadas de malaria)/ (población examinada). A este valor se calculó el intervalo de confianza de 95% (IC95%) para mostrar el grado de certidumbre de la prevalencia poblacional (la amplitud del IC indica la precisión inherente de la estimación de la prevalencia resultante del tamaño de la muestra). Se emplearon los programas Excel para Windows y EpiInfo versión 6.0. Para comparar proporciones se utilizó la prueba de diferencias de proporciones, la prueba de hipótesis (Chi cuadrado o el exacto de Fisher, para muestras pequeñas) o incluso el IC para diferencias entre proporciones (OPS/EMSA/PCEE, 1999). Las variables se dicotomizaron para realizar el análisis bivariado y determinar su asociación a la seroprevalencia, empleando la Razón de Prevalencias (RP). Siguiendo el consenso de expertos, se fijó el nivel de asociación con una RP igual o mayor de 2. Se planeó realizar el análisis multivariado con las variables que mostraran este nivel de asociación, aunque al realizarlo también se consideraron (siguiendo el criterio epidemiológico y los señalamientos de la literatura), aquellas variables donde la medida de asociación fue mayor o igual a 1,3. La variable de salida fue la seropositividad y se definieron los riesgos para cada variable de interés acorde con los objetivos:

<b>Variables</b>	<b>Definición de Riesgo</b>
<b>Sociodemográficas</b>	
Género	Masculino
Lugar de nacimiento	Dentro del municipio
Lugar de residencia	Casco

Tiempo de residencia	Menor/igual a 5 años
Ocupación	Agricultor/Al aire libre
Nivel de instrucción	Analfabeta
Religión	Evangélica/Adventista
Movimientos poblacionales (pernocta fuera en últimos 15 días)	Sí
<b>Clínico epidemiológicas</b>	
Antecedente malárico personal	Sí
Antecedente malárico familiar	Sí
Antigüedad último episodio -Últimos 5 años (2000-2004)	Sí
<b>Socio ambientales de vivienda</b>	
Tipo de vivienda	Rancho campesino
Habitantes por vivienda por encima del promedio (>6)	Sí
Hacinamiento crítico (más de 3 personas/dormitorio)	Sí
Dependencia económica alta: más de 3 personas dependientes por persona ocupada	Sí
Pobreza (simple+extrema: 1 y más de 1 necesidad básica insatisfecha)	Sí
Aleros (espacio entre techo y pared)	Abiertos
Anexo (construcción techada anexa a la vivienda)	Usado como cocina
Ventanas	Sin protección
Vegetación (mas de 50% alrededor de la vivienda)	Sí
Animales ausentes	Sí
Animales a más de 50 metros de la vivienda	Sí
<b>Conductuales</b>	
Ubica malaria como primer problema de salud municipal	No
Diagnostica malaria correctamente	No
Va a tomarse la lámina como primera acción ante la fiebre	No
Refiere molestias con consumo de antimalárico	Sí
Asocia cura de malaria al uso de antimaláricos	No
Menciona mosquito/parásito como causa de malaria	No
Considera que la malaria es evitable	No
Conoce medidas para evitar la malaria	No
Usa mosquitero	No
Usa humo para combatir la plaga	No
Opina que la calidad del insecticida aplicado por Malariología es buena	No
Usa el Servicio Local de Salud	No
Opina que el Servicio Local de Salud es bueno	No

---

Importa tomar en cuenta algunas consideraciones del diseño, que determinaron la interpretación de los hallazgos. Los cortes transversales repetidos tienen mayor sensibilidad que los cortes únicos (aunque menor que la de los estudios de cohorte), para detectar cambios y una mayor precisión para asignar las observaciones a períodos relacionados con las estaciones del año (Molineaux, 1981), como se exploró en Yaguaraparo. Al interpretar las relaciones temporales en la aparición de anticuerpos y sus niveles, deben tenerse en cuenta

tanto la duración del periodo de incubación como el efecto amplificador de las recaídas. Para informar sobre presencia o ausencia de transmisión, si ocurre un incremento significativo en la proporción de seropositivos entre dos cortes, puede afirmarse que hubo transmisión en el intervalo. Si, por el contrario, ocurre un descenso en la proporción de seropositivos, esto podría interpretarse como que significa ausencia de transmisión, solamente si se conoce la tasa a la cual declina la proporción de seropositivos en ausencia de transmisión. La tasa de descenso de seropositivos puede variar con la prueba utilizada, el antígeno, el título seleccionado como diagnóstico, los títulos originales de los individuos incluidos en la muestra y con la edad. Para informar sobre la intensidad de la transmisión, si hay un incremento en la proporción de seropositivos, se puede estimar la intensidad de la transmisión. Esto requiere asumir la tasa espontánea a la cual los seropositivos pasan a ser seronegativos. Si la proporción de seropositivos permanece estable o disminuye, no se puede estimar la intensidad de la transmisión. Tampoco existe un método para estimar la intensidad de la transmisión a partir de los títulos observados en cortes sucesivos. Respecto a la tendencia de la intensidad de la transmisión, cambios significativos en la proporción de positivos o en los títulos, pueden significar cambios en la intensidad de la transmisión (Molineaux, 1981).

Estudio de conocimientos, percepciones y prácticas. En un primer paso, se elaboraron tablas y se calcularon porcentajes, para visualizar en detalle la construcción que la población encuestada hizo de cada aspecto explorado. Posteriormente, sobre la base de datos, mediante análisis de contenido cuantitativo, se identificó la congruencia a nivel individual, codificando Adecuado/No Adecuado según el conocimiento formal (conocimientos, prácticas y percepciones sobre definición, diagnóstico clínico, causa, tratamiento y prevención) o

Favorable/No Favorable a los objetivos programáticos. Al operacionalizar algunas variables, por ejemplo, se consideró un “enunciado correcto del diagnóstico del paludismo” si el participante combinó la fiebre con frío y dolor de cabeza o dolor en el cuerpo; “formas congruentes de prevención” cuando mencionó casa/ambiente limpios y evitar aguas estancadas; “primera acción ante la fiebre colabora con el sistema de vigilancia” si declaraba activamente ir a tomarse la lámina o buscar al cazador de malaria; figuraron localmente como “prácticas eficaces para combatir la plaga” el uso del ventilador y humos repelentes. Tomando como referencia la extensa cultura e historia malárica local y el consenso de expertos, se fijaron tres categorías, para clasificar la proporción de respuestas “adecuadas” o “favorables” en: Bajo nivel, menor de 50%, Buen nivel, entre 50% y 75% y nivel Óptimo, mayor de 75%. Se codificaron así las respuestas y se calcularon porcentajes.

Estudio de recurrencias parasitarias. La información se organizó en bases de datos empleando Microsoft® Office Excel 2003 y se analizó con EpiInfo 6 versión 6.04. El análisis univariado, con medidas de tendencia central, dispersión y posición, así como el uso de proporciones. Las variables dicotómicas se compararon con las pruebas de Chi cuadrado o la exacta de Fisher. Se graficó el estimador de Kaplan-Meier, lo cual se realizó con el programa MedCalc® para Windows versión 8. Las comparaciones de curvas con antecedente/sin antecedente se realizaron aplicando la prueba de comparación de Logrank, la cual se acompaña de Chi cuadrado y el valor de  $p$  para informar significancia de la diferencia.

### **3.7 Definición de Términos**

Casco y alrededores: se denominó casco al centro poblado de Yaguaraparo, asentamiento suburbano, con la mayor concentración de población y mayor acceso a los servicios públicos y de salud. Los alrededores, o área rural, tenían características opuestas.

Cazador de malaria: figura característica del equipo de salud en el Municipio Cajigal, encargada de la vigilancia de febriles, toma de muestras hemáticas y administración del tratamiento antimalárico (Cáceres, 2004).

Consenso de expertos: criterios derivados de reuniones de trabajo con Epidemiólogos, Malariólogos, Sociólogos y Antropólogos, sostenidas durante el año 2003.

Grupo centinela: grupo con edades entre 2 y 4 años, en el cual los valores de seroprevalencia reflejan la verdadera intensidad de la transmisión. Áreas con alto nivel de transmisión muestran anticuerpos en niños de 2-4 años de edad, mientras en áreas sin transmisión activa, este grupo será 100% seronegativo. Excluye la medición de anticuerpos congénitos del análisis (Ray, 1985; Draper, Voller y Carpenter, 1972).

Infección por malaria: Reporte de serología con título de anticuerpos igual o mayor de 1/90, o la positividad de la PCR o de la gota gruesa y extendido.

Infección actual: Individuo con PCR positiva o gota gruesa positiva o seropositivo a IgM.

Infección reciente: Individuo seropositivo a la combinación IgM+IgG.

Infección pasada: Individuo seropositivo a IgG.

Recurrencia: reaparición de la parasitemia a *P. vivax* en cualquier momento durante el período de observación, después de recibir el tratamiento completo, contado en días posteriores al de su inicio. La densidad de recurrencia resultó de la relación entre el número de recurrencias y el tiempo en días-persona observada.

Síntomas: los declarados por el participante al momento de realizar la encuesta.

Síntomas-signos sugestivos de malaria (4 mayores: dolor de cabeza, fiebre, malestar general, mialgias y 8 menores: debilidad, mareo, náuseas, vómitos, diarrea, escalofríos, sudoración y palidez), según el comportamiento en la muestra estudiada (Un análisis comparativo

identificò los criterios mayores y la literatura contribuyò a reflejar los criterios menores. En Yaguaraparo, ningún participante refirió sudoración y sólo uno declaró escalofríos). Un cuadro muy sugestivo de malaria en esta área endémica: a) al menos un criterio mayor ó b) la combinación de al menos un criterio mayor y uno menor.

Síntomas o cuadros no sugestivos: sofoco, congestión nasal, dolor de garganta, tos, gripe, asma, opresión en el pecho, taquicardia, dolor estomacal.

### **3.8 Aspectos éticos**

El estudio se ajustó a las condiciones de la Declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948 según la Asamblea General de las Naciones Unidas y las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1964 (enmiendas de 2004 y 2008), por la Asociación Médica Mundial. Obtuvo aprobación del Comité de Ética de la Escuela de Malariología “Dr. Arnoldo Gabaldon”. Fue presentado ante el cuerpo de malariólogos de la Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio de Salud de Venezuela y en la Escuela de Malariología. Fue presentado igualmente ante la comunidad de Cajigal en su Cámara Municipal en Yaguaraparo y ante las autoridades de Salud (FUNDASALUD) y gobierno del estado Sucre, en las ciudades de Cumaná y Carúpano. Recibió financiamiento del Programa Tropical Diseases Research (TDR) de la OMS, Proyecto A20620, la Fundación Venezolana para la Investigación Multidisciplinaria (FUNINVEST) y el Ministerio de Salud de Venezuela. Cada participante firmó un Consentimiento Informado, luego de explicarle la razón, utilidad y beneficios del estudio. En caso de resultar parasitados, enseguida se procedía a incluir al paciente en el sistema de vigilancia de rutina, garantizándole tratamiento adecuado y oportuno, según la pauta nacional vigente. La frecuencia de no respuesta por renuencia fue, referida sólo al primer corte, de 1/123, es decir, 0,8%.



**4**

## **RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Estudio de prevalencia

Durante tres cortes sucesivos se recolectaron 372 muestras de sangre en una población con edades comprendidas entre 2 meses y 97 años, donde aquellos con 2 y más años totalizaron 367 individuos. La prevalencia general por IFI fue 60,8% (IC95%=55,5-65,7), por PCR, 9,9% (IC95%=7,2-13,6) y por gota gruesa y extendido, 3,2% (IC95%=1,8-5,7). Los valores de seroprevalencia se mantuvieron en un intervalo estrecho, sin variaciones estadísticamente significativas entre los cortes epidemiológicos. La prevalencia según PCR mostró un ascenso significativo durante el II y el III corte ( $p$  0,0001 entre cortes I y II;  $p$  0,003 entre cortes I y III). Los valores según gota gruesa presentaron variaciones no significativas hacia el descenso, a partir del II corte, manteniéndose igual en el III (Tabla 1).

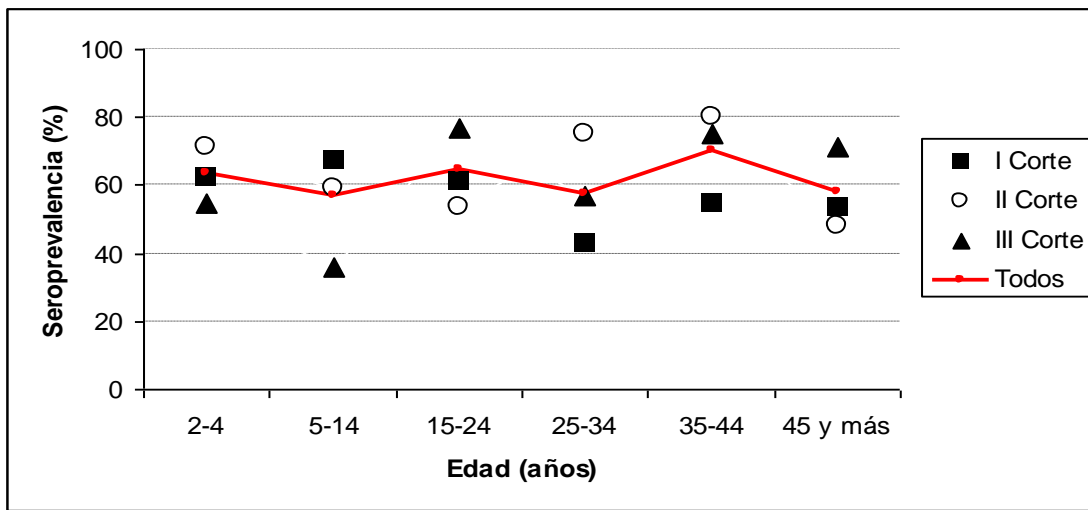
**Tabla 1. Prevalencia malárica por los tres métodos de diagnóstico empleados. Yaguaraparo, 2004.**

<b>Corte</b> (n)	<b>IFI(*)</b> Pos <b>P%(IC95%)</b>	<b>PCR</b> Pos <b>P%(IC95%)</b>	<b>Gota Gruesa</b> Pos <b>P%(IC95%)</b>
<b>I</b> (123)	70 <b>58,8</b> (49,4-67,6)	3 <b>2,4</b> (0,6-7,5)	6 <b>4,9</b> (1,9-10,8)
<b>II</b> (125)	75 <b>60,5</b> (51,3-69,0)	20 <b>16,0</b> (10,3-23,9)	3 <b>2,4</b> (0,6-7,4)
<b>III</b> (124)	78 <b>62,9</b> (53,7-71,3)	14 <b>11,3</b> (6,5-18,5)	3 <b>2,4</b> (0,6-7,4)
<b>Total</b> (372)	223 <b>60,8</b> (55,5-65,7)	37 <b>9,9</b> (7,2-13,6)	12 <b>3,2</b> (1,8-5,7)

Pos=positivos; P%=prevalencia en porcentaje. (\*)Los valores para IFI totalizan con exclusión de 5 individuos del grupo de 0-1 año de edad; denominadores por corte y total= 119,124,124 y 367.

#### 4.1.1 Perfil serológico poblacional

La seroprevalencia general de 60,8% se distribuyó con valores mayores de 50,0% para todos los grupos de edad. El intervalo entre 56,7% (IC95%=46,7-66,3) y 70,2% (IC95%=52,8-83,6), se observó en los grupos de 5-14 años y 35-44 años, respectivamente. La apariencia del perfil seropoblacional fue estable y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los menores (2 a 14 años) y los mayores de 15 años (Figura 1).



**Figura 1. Perfil serológico poblacional. Prevalencia malárica general por grupos de edad y corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Fuente: Tabla 2.

Por fracción o tipo de inmunoglobulina, la prevalencia fue 6,7% para IgM (IC95%=4,5-9,9), 23,1% (IC95%=18,9-27,8) para IgM+IgG, y 31,1% (IC95%=26,8-36,5) para IgG (Tabla 2).

Las variaciones de prevalencia de IgM entre los cortes no fueron estadísticamente significativas para ningún grupo de edad, ni para el grupo en general. Las variaciones de prevalencia de IgM+IgG entre los cortes II y III (ascenso) y I y III (ascenso) resultaron estadísticamente significativas tanto en el grupo de 45 y más años como en el grupo general para esta categoría. Respecto a IgG, sus variaciones entre los cortes II y III (descenso) y I y III (descenso) fueron estadísticamente significativas para el grupo de 5 a 14 años; en el grupo

**Tabla 2. Seroprevalencia general, por edad, tipo de inmunoglobulina y corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

		Grupos de edad								
		Cortes	0 - 1	2 - 4	5 - 14	15 - 24	25 - 34	35 - 44	45 y más	Total (*)
S e r o p r e v a l e n c i a  (%)	N Examinados (positivos)	Total	5 (4)	33 (21)	104 (59)	74 (48)	40 (23)	37 (26)	79 (46)	367 (223)
		I	4 (3)	8 (5)	40 (27)	18 (11)	14 (6)	11 (6)	28 (15)	119 (70)
		II	1 (1)	14 (10)	39 (23)	26 (14)	12 (9)	10 (8)	23 (11)	124 (75)
		III	0 (0)	11 (6)	25 (9)	30 (23)	14 (8)	16 (12)	28 (20)	124 (78)
	IgM	Total	0	6,1	3,8	9,5	7,5	2,7	10,1	6,7
		I	0	12,5	5,0	11,1	0	0	10,7	6,5
		II	0	7,1	5,1	15,4	8,3	0	17,4	9,6
		III	0	0	0	3,3	14,3	6,3	3,6	4,0
	IgM+IgG	Total	20,0	30,3	20,2	24,3	17,5	24,3	24,1	23,1
		I	25,0	12,5	17,5	22,2	21,4	18,2	14,3	17,6
		II	0	28,6	20,5	19,2	16,7	40,0	8,7	20,0
		III	0	45,5	24,0	30,0	14,3	18,8	46,4	30,6
									(b) p 0,003	(b) p 0,05
									(c) p 0,008	(c) p 0,01
	IgG	Total	60,0	27,3	32,7	31,1	32,5	43,2	24,1	31,1
		I	50,0	37,5	45,0	27,7	21,4	36,4	28,6	34,5
II		100	35,7	33,3	19,2	50,0	40,0	21,7	30,6	
III		0	9,1	12,0	43,3	28,6	50,0	31,2	28,2	
				(b) p 0,05	(b) p 0,05					
				(c) p 0,005						
General (IC95%)	Total	80,0 29,9 - 98,9	63,6 45,1 - 79,0	56,7 46,7 - 66,3	64,9 52,8 - 75,3	57,5 41,0 - 72,6	70,2 52,8 - 83,6	58,2 46,6 - 69,1	60,8 55,5 - 65,7	
	I	75,0 21,9 - 98,7	62,5 25,9 - 89,8	67,5 50,5 - 80,9	61,1 36,1 - 81,7	42,9 18,8 - 70,4	54,5 24,6 - 81,9	53,6 34,2 - 71,9	58,8 49,4 - 67,6	
	II	100 5,5 - 100	71,4 42,0 - 90,4	59,0 42,2 - 74,0	53,8 33,7 - 72,9	75,0 42,8 - 93,3	80,0 44,2 - 96,5	47,8 27,4 - 68,9	60,5 51,3 - 69,0	
	III	0	54,5 24,6 - 81,9	36,0 18,7 - 57,4	76,7 57,4 - 89,4	57,1 29,6 - 81,2	75,0 47,4 - 91,6	71,4 51,1 - 86,0	62,9 53,7 - 71,3	
				(c) p 0,012						

(\*) Excluye los 5 participantes de 0-1 año de edad. Diferencias estadísticamente significativas entre los cortes I y II (a); II y III (b) y I y III (c).

de 15-24 años la variación entre los cortes II y III (ascenso) también fue estadísticamente significativa (Tabla 2; Anexo F-Figuras 2-4).

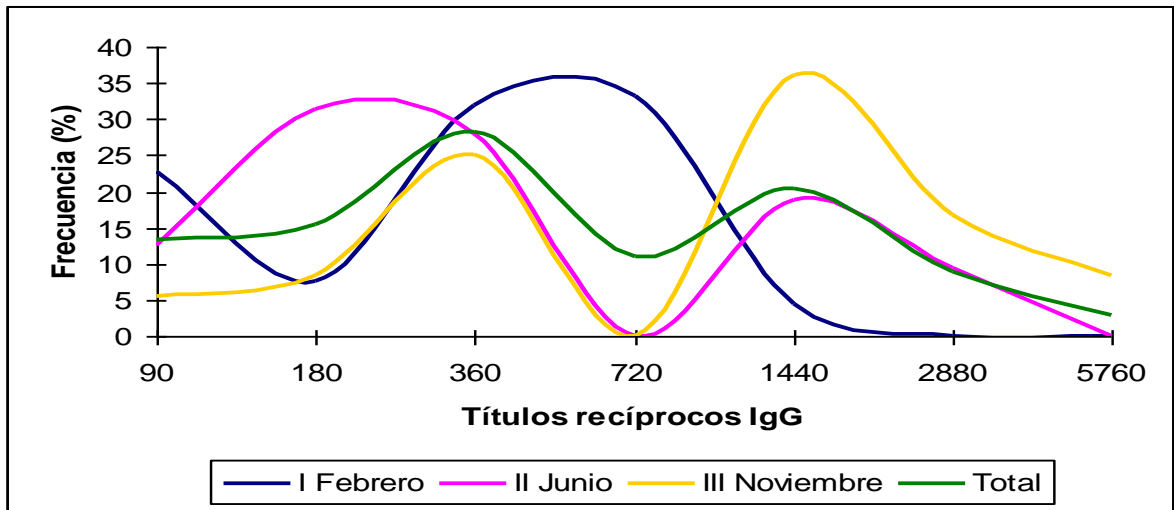
Por corte, la prevalencia de inmunoglobulinas, mostró la mayor prevalencia de IgM en el II corte (9,6; IC95%=5,3-16,5), la mayor prevalencia de la combinación IgM-IgG en el III corte (30,6%; IC95%=22,9-39,7) y la mayor prevalencia de IgG en el I corte (34,5%; IC95%=25,9-43,3) (Tabla 2). Mayores detalles se aprecian en el Anexo F-Tabla 2.

La distribución distinguió un valor de prevalencia de 63,6% (IC95%=45,1-79,0) para el grupo de 2 a 4 años, identificado como grupo centinela. Por cortes, la seroprevalencia de este grupo varió entre 54,5% (IC95%=24,6-81,9) en III corte y 71,4% (IC95%=42,0-90,4) en el II; en el I corte fue 62,5% (IC95%=25,9-89,8). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las prevalencias por corte en este grupo (Tabla 2; Anexo F-Tabla 3).

Según lugar de residencia dentro de la Parroquia Yaguaraparo, la prevalencia fue siempre mayor en los alrededores (65,7%; IC95%=58,3-72,5) que en el casco (56,5%; IC95%=49,2-63,6), en un patrón que se mantuvo así para los tres cortes epidemiológicos. Globalmente, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2= 3,31$  y  $p=0,068$ ) (Anexo F-Tabla 4).

#### **4.1.2 Patrón de endemidad**

La distribución de la frecuencia de títulos recíprocos (IgG) mostró un patrón de predominio bimodal durante los cortes epidemiológicos y para el año 2004. La mayor frecuencia de títulos elevados se observó durante el III corte (Figura 2). En el grupo de 2 a 9 años de edad, sobre 77 individuos examinados, 2 presentaron gota gruesa positiva y 7 PCR positiva (resultados excluyentes), lo cual determinó una prevalencia parasitaria de 11,7% (9/77).



**Figura 2. Distribución de títulos recíprocos para inmunoglobulinas G por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

#### 4.2 Caracterización del espectro clínico

La proporción de personas con síntomas sugestivos de malaria fue, en general e independientemente de los resultados de laboratorio, 10,5% (39/372; IC95%=7,6-14,2). La categoría asintomático, reunió aquellas personas que refirieron síntomas no sugestivos y los asintomáticos propiamente dichos. Según la microscopía, que sólo detectó *P. vivax*, 75,0% (9/12) de los parasitados estaba asintomático, mientras según la PCR, esta frecuencia fue de 86,5% (32/37). La PCR detectó infecciones a *P. vivax* (83,8%), *P. falciparum* (10,8%) y mixtas (5,4%). Esto determinó una razón sintomático: asintomático de 1:3 para microscopía y de 1:6 para PCR (Tabla 3). Al agrupar los resultados de ambas pruebas, esta razón fue 1:1 (microscopía y PCR, positivas), 1:2 (microscopía positiva y PCR negativa) y 1:8 (microscopía negativa y PCR positiva) (Tabla 4).

**Tabla 3. Frecuencia de personas con síntomas y asintomáticas para malaria, según prueba de laboratorio. Yaguaraparo, 2004.**

Resultado		Frecuencia absoluta			Total
		Síntomas Sugestivos	Síntomas No Sugestivos	Asintomáticos	
<b>Gota Gruesa</b>	<b>Positivo</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>12</b>
	Negativo	36	28	296	360
<b>PCR</b>	<b><i>P. vivax</i></b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>26</b>	<b>31</b>
	<b><i>P. falciparum</i></b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
	<b>I. mixta</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
	Negativo	34	28	273	335
<b>IgM</b>	<b>Positivo</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>24</b>
	Negativo	38	25	285	348
<b>IgM+IgG</b>	<b>Positivo</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>70</b>	<b>84</b>
	Negativo	30	23	235	288
<b>Total</b>		<b>39</b>	<b>28</b>	<b>305</b>	<b>372</b>

**Tabla 4. Patrón clínico según infección actual y reciente. Yaguaraparo, 2004**

Condición diagnóstica	Sintomáticos	Asintomáticos		Total (N=372)
	Síntomas sugestivos (n=39)	Síntomas no sugestivos (n=28)	Asintomáticos (n=305)	
GG(+) y PCR(+)	1	0	1	2
GG(+) y PCR(-)	2	0	8	10
GG(-) y PCR(+)	4	0	31	35
<b>Subtotal (%)</b>	<b>7 (14,9)</b>	<b>0</b>	<b>40 (85,1)</b>	<b>47</b>
IgM *	1	3	18	22
IgM+IgG *	7	5	59	71
<b>Subtotal (%)</b>	<b>8 (8,6)</b>	<b>8 (8,6)</b>	<b>77 (82,8)</b>	<b>93</b>
<b>Total</b>	<b>15 (10,7%)</b>	<b>8</b>	<b>117 (89,3%)</b>	<b>140</b>

GG= Microscopía o gota gruesa. (\*) Con GG (-) y PCR (-)

Entre los individuos con microscopía y/o PCR positivas, la fracción IgM se registró sólo en los asintomáticos. La mayor proporción fue de IgG, la cual también predominó en este grupo, donde igualmente se observó que la proporción de serología negativa fue más alta (Tabla 5). Mayores detalles sobre estos grupos se exponen en el Anexo F-Tabla 6.

**Tabla 5. Espectro clínico y serológico en la infección malárica actual. Yaguaraparo, 2004**

GG	Condición	Serología				Total
		IgM	IgM+IgG	IgG	Negativa	
(+)	<b>Sintomáticos</b>	-	2	4	1	7
y/o	(%)	-	28,6	57,1	14,3	100
PCR	<b>Asintomáticos</b>	2	11	12	15	40
(+)	(%)	5,0	27,5	30,0	37,5	100
	Total (%)	4,3	27,7	34,0	34,0	100

Antecedente malárico y su antigüedad. Se obtuvo una seroprevalencia general de 61,0% (IC95%=55,8-65,9) que varió entre 62,0% (IC95%=55,2-68,5) y 68,0% (IC95%=43,5-86,4) en el grupo que refirió tener antecedentes (66,0%; 246/372). En quienes negaron haber tenido malaria alguna vez en su vida, la prevalencia fue también 61,0% (IC95%=51,9-69,5). La diferencia entre ambos valores no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,757$ ). Los participantes con antecedentes refirieron la ocurrencia de su último episodio malárico en las décadas de 1980, 1990 y 2000. La mayor prevalencia de IgM se observó en el grupo con antecedentes en los años 1990 (21,1%; IC95%=6,9-46,1), seguida por aquellos sin antecedentes (7,1%; IC95%=3,5-13,5). La mayor prevalencia de la combinación IgM-IgG se observó en aquellos con antecedentes en los años 1980 (33,3%; IC95%=1,8-87,4), aunque se detectó en todos los grupos, al igual que la IgG, en cuya distribución, con pocas variaciones,



la mayor prevalencia (33,3%; IC95%=1,8-87,4) se determinó en aquellos con antecedentes en los años 1980 (Anexo F-Tablas 7 y 8).

La distribución de títulos recíprocos para los grupos (con y sin antecedentes, ver Anexo F-Tabla 9) permitió graficar dos curvas (Anexo F-Figura 5) donde aparentemente los títulos menores eran más frecuentes en personas sin antecedentes y los más altos, en las personas con antecedentes maláricos. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### **4.3 Análisis del riesgo**

La exploración de la asociación de factores individuales a la probabilidad de contacto con el parásito malárico, según seroprevalencia (Tabla 6) sólo mostró asociación para los factores haber pernoctado fuera de la localidad en los últimos 15 días (RP de 1,98 para seropositividad a IgM) y antecedente familiar de malaria (RP de 2,62 para IgM), pero no fueron estadísticamente significativos: el límite inferior del intervalo de confianza estuvo por debajo de uno y por tanto, la  $p$  fue mayor de 0,05.

Entre las variables ambientales, se obtuvo respecto a la variable pobreza, una RP de 1,48 para seropositividad a IgM; habitar en una vivienda con más de seis personas, una RP de 1,75 para IgM; habitar en un rancho campesino, RP de 1,82 para IgM y habitar en un hogar con hacinamiento crítico, RP de 1,95 para IgM, todos valores aproximados a 2. Sólo una variable ambiental, habitar en un hogar con alta dependencia económica, mostró asociación estadísticamente significativa, con una RP de 2,39 (IC95%=1,11-5,16) y  $p=0,042$  para seropositividad por IgM (Tabla 7).

El análisis multivariado, empleando regresión logística, exploró la interacción entre estas variables, teniendo la seropositividad a IgM como variable de salida. Considerando lo señalado por el análisis bivariado, la epidemiología de la malaria y la literatura sobre factores

**Tabla 6. Factores individuales explorados por asociación con la seroprevalencia. Yaguaraparo, 2004.**

<b>Factor (Condición de riesgo)</b>	<b>Positivos</b>	<b>Razón de Prevalencia IC95%</b>	<b>Chi<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Sexo (Masculino)	S	0,87 (0,74-1,03)	2,36	0,124
	IgM	1,15 (0,53-2,50)	0,02	0,886
	IgM,G	0,77 (0,52-1,12)	1,58	0,208
	IgG	0,91 (0,68-1,23)	0,26	0,608
Lugar de nacimiento (Dentro del Municipio)	S	0,96 (0,82-1,13)	0,14	0,705
	IgM	<b>1,39</b> (0,61-3,16)	0,33	0,567
	IgM,G	0,62 (0,43-0,90)	5,82	0,015
	IgG	1,17 (0,86-1,59)	0,76	0,383
Tiempo de residencia (Menos de 5 años)	S	0,99 (0,82-1,20)	0,00	0,962
	IgM	0,46 (0,14-1,50)	1,18	0,276
	IgM,G	1,07 (0,70-1,65)	0,03	0,866
	IgG	1,05 (0,74-1,48)	0,02	0,893
Nivel Educativo (Analfabeta)	S	1,02 (0,80-1,30)	0,00	0,987
	IgM	0,69 (0,16-2,89)	0,03	1,000*
	IgM,G	1,12 (0,65-1,91)	0,04	0,835
	IgG	0,99 (0,63-1,55)	0,01	0,912
Ocupación (Agricultor, al aire libre)	S	0,91(0,74-1,14)	0,50	0,479
	IgM	<b>1,34</b> (0,55-3,25)	0,14	0,596*
	IgM,G	0,48 (0,25-0,92)	5,07	0,024
	IgG	1,19 (0,84-1,68)	0,68	0,408
Religión (Evangélica/Adventista)	S	1,17 (0,96-1,43)	1,60	0,205
	IgM	1,20 (0,43-3,37)	0,00	0,761*
	IgM,G	<b>1,52</b> (0,97-2,38)	2,54	0,110
	IgG	0,94 (0,61-1,46)	0,01	0,909
Pernocta fuera de la localidad en los últimos 15 días (Si)	S	0,96 (0,72-1,29)	0,01	0,927
	IgM	<b>1,98</b> (0,72-5,46)	0,91	0,258
	IgM,G	0,37 (0,12-1,10)	3,26	0,071
	IgG	1,23 (0,78-1,94)	0,42	0,514
Antecedente malárico (Si)	S	1,00 (0,84-1,18)	0,01	0,930
	IgM	1,03 (0,45-2,34)	0,02	0,876
	IgM,G	1,03 (0,69-1,53)	0,00	0,994
	IgG	0,97 (0,71-1,32)	0,01	0,920
Ultimo episodio malárico (últimos 5 años)	S	1,16 (0,82-1,65)	0,51	0,473
	IgM	0,42 (0,14-1,21)	1,48	0,115
	IgM,G	<b>1,42</b> (0,62-3,28)	0,40	0,528
	IgG	<b>1,40</b> (0,71-2,74)	0,66	0,418
Antecedente familiar de malaria (Si)	S	1,25 (0,90-1,73)	1,68	0,195
	IgM	<b>2,62</b> (0,36-18,89)	0,44	0,491
	IgM,G	1,08 (0,57-2,07)	0,00	0,966
	IgG	1,23 (0,71-2,15)	0,34	0,559

S=Serología positiva AntiGAM. (\*) Exacto de Fisher.

**Tabla 7. Factores socio-ambientales explorados por asociación con la seroprevalencia. Yaguaraparo, 2004.**

Factor (Condición de riesgo)		Razón de Prevalencia IC95%	Chi <sup>2</sup>	p
Ubicación (Casco)	S	0,86 (0,73-1,01)	2,93	0,086
	IgM	0,80 (0,37-1,73)	0,13	0,717
	IgM,G	1,09 (0,75-1,59)	0,10	0,755
	IgG	0,74 (0,55-1,00)	3,39	0,065
Personas por vivienda (más de 6)	S	1,11 (0,94-1,80)	1,24	0,265
	IgM	<b>1,75</b> (0,80-3,83)	1,44	0,230
	IgM,G	1,03 (0,71-1,50)	0,00	0,971
	IgG	1,05 (0,78-1,42)	0,05	0,818
Hacinamiento crítico	S	1,15 (0,97-1,35)	2,32	0,127
	IgM	<b>1,95</b> (0,85-4,44)	1,99	0,158
	IgM,G	1,24 (0,85-1,81)	0,95	0,329
	IgG	0,97 (0,72-1,31)	0,00	0,947
Hogar con alta dependencia económica	S	1,05 (0,88-1,26)	0,17	0,681
	IgM	<b>2,39 (1,11-5,16)</b>	<b>4,12</b>	<b>0,042</b>
	IgM,G	1,13 (0,75-1,71)	0,19	0,664
	IgG	0,80 (0,55-1,15)	1,22	0,269
Pobreza (Pobreza+pobreza crítica)	S	1,18 (0,97-1,45)	2,72	0,099
	IgM	<b>1,48</b> (0,57-3,86)	0,33	0,536
	IgM,G	1,33 (0,84-2,11)	1,25	0,263
	IgG	1,05 (0,75-1,47)	0,02	0,885
Tipo de vivienda (rancho campesino)	S	1,03 (0,85-1,25)	0,03	0,859
	IgM	<b>1,82</b> (0,81-4,10)	1,42	0,232
	IgM,G	1,14 (0,73-1,76)	0,17	0,675
	IgG	0,83 (0,56-1,23)	0,64	0,424
Aleros abiertos	S	0,85 (0,69-1,05)	1,44	0,229
	IgM	0,94 (0,29-3,03)	0,05	1,000*
	IgM,G	1,28 (0,66-2,47)	0,31	0,574
	IgG	0,06 (0,46-0,95)	3,60	0,057
Anexo (usado como cocina)	S	0,96 (0,80-1,14)	0,15	0,700
	IgM	1,13 (0,50-2,56)	0,00	0,954
	IgM,G	0,96 (0,63-1,44)	0,01	0,933
	IgG	0,91 (0,65-1,27)	0,18	0,670
Vegetación en torno a la vivienda (>50%)	S	0,99 (0,84-1,17)	0,00	0,991
	IgM	1,06 (0,49-2,30)	0,00	0,951
	IgM,G	0,72 (0,49-1,06)	2,41	0,120
	IgG	0,90 (0,90-1,64)	1,37	0,241
No tener animales	S	0,93 (0,75-1,15)	0,36	0,548
	IgM	0,79 (0,28-2,24)	0,03	0,796
	IgM,G	0,72 (0,42-1,23)	1,16	0,382
	IgG	1,12 (0,78-1,59)	0,21	0,647
Animales a más de 50 metros de la vivienda	S	0,94( 0,77-1,16)	0,20	0,657
	IgM	0,74 (0,26-2,10)	0,10	0,752
	IgM,G	0,74 (0,44-1,24)	1,05	0,304
	IgG	1,15 (0,82-1,62)	0,42	0,518

S=Serología positiva AntiGAM. (\*) Exacto de Fisher.

asociados y factores de riesgo, se seleccionaron en una primera etapa aquellas variables con la RP mayor de 1,3. Este análisis arrojó, después de tres etapas, una RP de 2,27 para la pernocta fuera de la localidad en los últimos 15 días, sin niveles de significancia (IC95%=0,71-7,2;  $p=0,163$ ) y de 2,22 para el antecedente familiar de malaria, no significativo igualmente (IC95%=0,28-17,20;  $p=0,445$ ). Este modelo ajustó la RP a un nivel de 2,53 (IC95%=1,08-5,92) para quienes habitaban un hogar con alta dependencia económica único factor que mostró significancia ( $p=0,032$ ).

#### **4.4 Recurrencias parasitarias a *Plasmodium vivax***

De 53 personas con malaria no complicada a *P. vivax*, la mayoría residía en la parroquia Yaguaraparo (n=49) y el resto, en las parroquias El Paujil (n=2) y Libertad (n=2).

Aspectos individuales. La edad de los participantes osciló entre 8 y 58 años, con una mediana de 25 (Intervalo intercuartil Q1-Q3=17-37) y moda de 33 años. En la serie, 13 personas presentaron al menos un episodio de recurrencia parasitaria a *P. vivax*. Entre los menores de 9 años no se presentaron recurrencias, 51,0% (7/13) ocurrió en el grupo de 10 a 29 años (Anexo F-Tabla 10). Según sexo, la frecuencia de recurrencias fue 53,8% (7/13; IC95%=40,1- 67,5) para el sexo femenino. Predominaron las ocupaciones en ambientes cerrados, con estudiantes y amas de casa en primer lugar. Estos representaron 35,8% cada grupo (19/53, con 3 y 4 recurrencias respectivamente), seguidos por agricultores (9,4%, 5/53, sin recurrencias) y obreros (5,6%, 3/53, con 2 recurrencias); comerciantes, panaderos, docentes y oficinistas presentaron la menor proporción de recurrencias (Anexo F-Tabla 11).

Aspectos clínico-epidemiológicos. Cortejo sintomático inicial y durante la recurrencia. Respecto al antecedente malárico, 38 participantes (71,6%) declararon tenerlo (Anexo F-Tabla 12). Las fechas de último episodio malárico variaron entre marzo de 1986 y octubre de

2004. Quienes declararon antecedente entre 2000 y 2003, no presentaron recurrencias. La mayor frecuencia de pacientes con antecedentes refirió el último episodio en el mismo año 2004 (47,4%), grupo donde ocurrió la mayor proporción de recurrencias de la serie (62,5%). El grupo con antecedentes reunió 8 de las 13 personas que presentaron recurrencias: 1 con antecedente en 1990, 2 con antecedentes en 1998 y 5 con antecedentes en 2004. Entre aquellos sin antecedentes (n=15), ocurrieron 5 recurrencias. La fuerza de asociación entre el antecedente malárico y la recurrencia parasitaria, presentó un OR=0,53 (0,12-2,4), con Chi cuadrado corregido de Yates de 0,34 y  $p=0,479$  (Anexo F-Tabla 13).

El tiempo diferencial entre el último episodio de malaria y el episodio actual (al momento de reclutamiento) varió entre 1 mes y más de 36 meses (año 1986). Se registraron diferencias (entre el episodio actual y el anterior) de 1 mes (n=3; 2 recurrencias), 2 meses (n=5; 1 recurrencia) y 3 meses (n=4, 2 recurrencias). Con diferencias entre 4 y 28 meses (n=14) no se registraron recurrencias (n=14); en los casos con más de 36 meses (n=12) se registraron 3 recurrencias.

En 47 de los 53 pacientes (88,7%) la fiebre formó parte del cortejo sintomático el Día 0 y fue declarada como el signo/síntoma más frecuente, con 51,0%, en primer lugar (27/53), seguida de dolor de cabeza (15/53; 28,0%), dolor en diferentes áreas del cuerpo (6/53; 11,0%) y escalofríos (3/53; 6,0%) (Anexo F-Tabla 14). En la cohorte, 90,5% (48/53) declaró haber presentado fiebre en las últimas 24 horas respecto al momento de consultar y ser reclutado, mientras 83,0% (44/53) afirmó haber presentado fiebre durante los siete días anteriores a su consulta. Sólo 20,7% (11/53) negó fechas de fiebre en este lapso. La diferencia de días entre esta fecha de fiebre más pretérita y la del reclutamiento estableció que la población del estudio decidió consultar, en promedio, con 3 días (DS de 1,5) de diferencia, desde la

aparición de la fiebre por primera vez. Para este valor la moda fue de 2 días, obteniéndose para la serie un valor máximo de 9 y mínimo de 1 día, prácticamente, considerando que sólo un individuo consultó en menos de 1 día. En complemento, cuando se exploró la diferencia entre la fecha de la última fiebre y la fecha del reclutamiento (equivalente a cuando los participantes decidieron consultar), se obtuvo un valor promedio de 1 día, con desviación estándar de 1 y moda de 1 día, igualmente. El valor máximo de la serie fue 4 y el mínimo de menos de un día, observada en 30,7% de los participantes con fiebre (16/52), pues sólo un participante negó presentarla en fechas cercanas al reclutamiento.

Se exploró la coincidencia entre la fecha en la que los participantes declararon haber empezado a sentirse mal y la fecha más pretérita de aparición de la fiebre. Sólo 11 participantes negaron fechas de fiebre en los últimos 7 días y se excluyeron de este análisis. En 83,3% de los participantes (35/42) el comienzo del malestar coincidió con la presencia de la fiebre. En dos casos adicionales, los participantes no consideraron la fiebre motivo de malestar y aunque aquella apareció antes, consideraron que su malestar sólo comenzó hasta dos días después. Escasamente en 11,9% (5/42) no hubo coincidencia entre la fiebre y el malestar percibido por el participante. La regresión logística múltiple asignó OR de 3,2 al sexo masculino y de 1,85 el haber consultado tres o más días después de presentar la fiebre, respecto a haber presentado recurrencias parasitarias; no fueron, sin embargo, valores estadísticamente significativos.

Al explorar la frecuencia de síntomas gastrointestinales en toda la cohorte, entre los Días 0 y 14, quince participantes hicieron referencia al menos a un síntoma, declarando: náuseas (47,0%;8/17): tres en el Día 0, tres el Día 7 y dos el Día 14; ardor/dolor/molestias en el estómago (17,6%; 3/17): dos el Día 7 y uno el Día 14; dolor abdominal (3/17): dos el Día 0 y

uno el Día 7 y vómitos (3/17): tres el Día 0. En ningún momento la cohorte refirió episodios de diarrea durante la administración del tratamiento. Entre quienes presentaron recurrencias, estos síntomas se presentaron el Día 0 en dos casos (vómitos, referidos al momento del reclutamiento, pero no dentro de la hora siguiente a la ingestión de los antimaláricos), con recurrencia el Día 28 y el Día 74. Un tercer caso recurrente el Día 56, refirió náuseas el D0 y dolor abdominal el Día 7. El caso con única recurrencia en el día 141 coincidió con el inicio de un embarazo, por lo cual a esta paciente sólo se administró cloroquina en esta ocasión. Sólo en 10 de los 13 participantes con recurrencia parasitaria se registró el orden de declaración de síntomas durante la primera recurrencia; las frecuencias para dolor de cabeza, fiebre y malestar general correspondieron a 60,0%, 50,0% y 40,0%, respectivamente. Otros síntomas declarados fueron dolor lumbar, escalofríos y dolor de huesos. En este grupo sólo una persona (1/10) negó síntomas (Tabla 8).

**Tabla 8. Orden de declaración de los síntomas durante la primera recurrencia parasitaria. Frecuencia en número y porcentaje. Municipio Cajigal, 2004-2005.**

Día Recurrencia	Orden de declaración de síntomas en la primera recurrencia			Antecedente Malárico	Número de Recurrencias
	Primero	Segundo	Tercero		
D56	Fiebre	Dolor de cabeza	Malestar general	No	3
D56	Negó			No	3
D74	Malestar general			Sí	2
D54	Dolor de cabeza	Dolor de huesos	Fiebre	Sí	1
D74	Malestar general	Escalofríos		Sí	1
D140	Fiebre	Dolor lumbar		No	1
D70	NR			Sí	1
D80	Escalofríos	Dolor de cabeza		Sí	1
D70	NR			Sí	1
D28	Dolor de cabeza			No	1
D89	NR			Sí	1
D56	Malestar general	Fiebre	Dolor de cabeza	Sí	1
D76	Fiebre	Escalofríos	Dolor de cabeza	No	1

NR=No registrados

Aspectos parasitológicos. Patrón de recurrencia y densidad. Seis personas no completaron el seguimiento: dos cumplieron tratamiento, pero se mudaron para el Día 28; tres se ausentaron desde el Día 28 y una manifestó renuencia al seguimiento desde el Día 7. Observados por el sistema de vigilancia local, estas cuatro personas aparentemente no presentaron recurrencias en el lapso de los 6 meses de observación. Del total, 88,7% (47/53) completó el seguimiento entre 28 y 168 días. En 27,7% (13/47) las recurrencias parasitarias se presentaron: 76,9%(10/13) en número de una; 7,7% (1/13) dos y 15,4% (2/13) hasta tres. La mayor proporción de primeros episodios, 84,6% (11/13), se presentó entre los Días 54 y 80, ocurriendo 36,4% (4/11) entre los Días 54 y 56 y 63,6% (7/11) entre los Días 70 y 80. Las características básicas de persona, tiempo y lugar de los pacientes con parasitemia recurrente, con sus niveles de parasitemia, se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9. Características de los pacientes con recurrencia parasitaria a *Plasmodium vivax* y densidad parasitaria en los días con parasitemia, Municipio Cajigal, 2004-2005.**

Características				Días con Parasitemia (Densidad parasitaria en p/µl)							Total eventos
Edad (años)	Sex	Ocupación	Procedencia	D0	D28	D56	D70	D84	D126	D168	
24*	F	Docente	Yaguaraparo	(2250)		D56 (987)	D70 (152)		D122 (NR)		3
50*	M	Oficinista	Yaguaraparo	(9000)		D56 (24)		D78 (6780)		D157 (2940)	3
30	M	Obrero	Yaguaraparo	(8490)				D74 (7251)		D170 (720)	2
10	M	Estudiante	Yaguaraparo	(1110)		D54 (494)					1
49	F	Hogar	Yaguaraparo	(3180)				D72 (3330)			1
30*	F	Hogar	Yaguaraparo	(1770)						D141 (2340)	1
25	F	Hogar	Yaguaraparo	(900)			D70 (810)				1
19	F	Hogar	La Chivera	(3690)				D80 (1950)			1
18	M	Estudiante	Yaguaraparo	(1200)			D70 (36)				1
14*	F	Estudiante	El Paujil	(4200)	D28 (360)						1
25	M	Panadero	Yaguaraparo	(10650)				D75 (9516)			1
50	M	Comerciante	Chorocho	(120)		D56 (1350)					1
41*	F	Obrera	Yaguaraparo	(NR)				D76 (10530)			1

\* Sin antecedente malárico; (NR) No registrado.

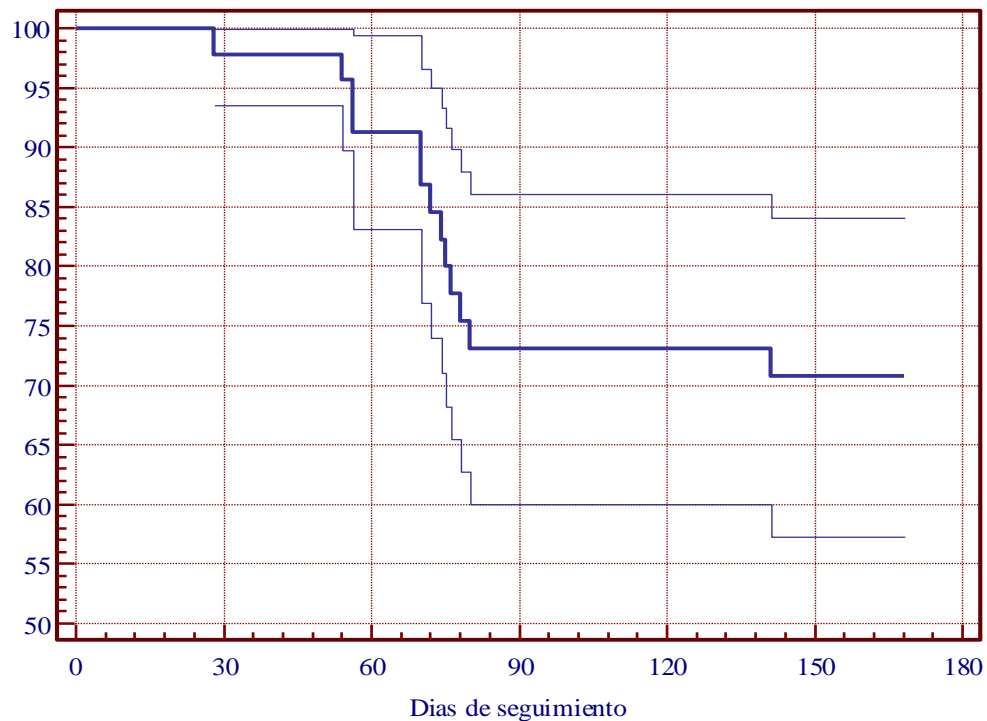


En la cohorte (n=53), el intervalo de densidad parasitaria el Día 0 fue 36 a 22 950 parásitos por microlitro, con mediana de 4 320 e intervalo intercuartil Q1-Q3 de 1 035 - 7 920. En el grupo que presentó recurrencias, el intervalo de densidad parasitaria el Día 0 estuvo entre 120 y 15 300 (mediana de 3 435; intervalo intercuartil de 1 605 – 8 618), variando a niveles entre 24 y 10 530 parásitos por microlitro, el día de la primera recurrencia, con mediana de 1 350 e intervalo intercuartil de 494 - 3 330.

El modelo para observar la ocurrencia de la recaída, referido al análisis de Kaplan Meier, reflejó que la probabilidad de no presentar la recurrencia parasitaria disminuyó conforme avanzaron los días de seguimiento, con intervalo de 97,9% a 43,9%, entre los días 28 y 141, respectivamente (Tabla 10). La Figura 3 muestra tres líneas, siendo la central la proporción de no recurrencia y las laterales, su intervalo de confianza al 95%. El valor de la mediana de no recurrencia (tiempo al cual la mitad de los sujetos ha presentado la parasitemia recurrente) no se pudo obtener porque la curva no cayó hasta el 50% de probabilidad (Figura 3).

**Tabla 10. Probabilidad de no recurrencia parasitaria en la cohorte y en los grupos, según antecedente malárico. Municipio Cajigal, 2004-2005.**

Días de seguimiento	Probabilidad de No Recurrencia (%) (Error estándar)		
	Todos	Con Antecedente	Sin Antecedente
D28	97,9 (2,1)	-	91,7 (8,0)
D54	94,5 (3,9)	95,5 (4,4)	--
D56	84,4 (6,5)	90,9 (6,1)	65,5 (16,7)
D70	76,7 (7,9)	80,2 (8,9)	--
D72	71,9 (8,7)	73,5 (10,4)	--
D74	67,1 (9,4)	66,8 (11,4)	--
D75	62,3 (9,8)	60,2 (12,1)	--
D76	57,5 (10,2)	--	49,1 (18,9)
D80	52,7 (10,4)	53,5 (12,4)	--
D141	43,9 (11,8)	--	0,0 (0,0)
N	47	35	12
Mediana de supervivencia	141	--	76



**Figura 3. Patrón de recurrencia parasitaria en pacientes con malaria a *Plasmodium vivax* Municipio Cajigal, 2004-2005.**

La Tabla 10 y la Figura 3 exponen la proporción de no recurrencia parasitaria en el grupo bajo seguimiento. Estas proporciones, reflejan la situación sólo con la primera recurrencia, es decir, no incluyen la ocurrencia de segundas y terceras. Al aplicar este análisis comparando según el antecedente malárico, los valores de probabilidad de no recurrencia fueron mayores en el grupo con antecedentes maláricos; en el grupo sin antecedente, la mediana de supervivencia se ubicó en 76 días. La prueba Logrank de comparación de las curvas (con versus sin antecedente) expuso que los valores Observados/Esperados en el grupo con antecedentes fue 8/9,8 y en el grupo sin antecedentes, 5/3,2; el Chi cuadrado alcanzó un valor de 1,33 (1 grado de libertad) y la  $p=0,2482$ . Esto permitió concluir una diferencia no

significativa entre las curvas y que, en otras palabras, en esta serie, tener antecedente malárico no fue una condición que tuviera influencia significativa en el tiempo para la presentación de la parasitemia recurrente en la cohorte estudiada (Anexo F-Figura 6). Al comparar las curvas con base en las densidades parasitarias (por debajo o igual al valor medio y por encima de éste), tampoco se observó diferencia significativa.

La densidad de recurrencia considerando todos los episodios (n=18), es decir, la primera, segunda y tercera recurrencia, para la serie de estudio fue de 1,2 recurrencias por cien días-persona observada. La mayor densidad de recurrencia se observó en el período entre los días 56 y 80 siguientes al inicio del tratamiento (Tabla 11).

**Tabla 11. Densidad de Recurrencia Parasitaria a *Plasmodium vivax* en días por persona observada.**

Días de Seguimiento	Recurrencias	Tiempo (días) persona Observada	Densidad de Recurrencia (x100)
28	1	28	3.6
56	4	222	1.8
70	3	210	1.4
84	6	455	1.3
126	1	122	0.8
168	3	468	0.6
Total	18	1505	1.2

#### **4.5 Percepciones, conocimientos y prácticas sobre malaria y su asociación con la seroprevalencia**

Características de la población estudiada. La población encuestada en Yaguaraparo refirió tener tiempo de residencia equivalente a su edad en años, prácticamente en cien por ciento de los casos. Predominó el nivel de instrucción primario (53,3%) seguido en importancia por el

nivel medio (27,6%), el superior (2,4%) y el técnico (1,8%). El analfabetismo general ascendió a 13,2%. Sesenta y seis por ciento de los encuestados declaró tener antecedentes maláricos y entre ellos, 85,4% refirió último episodio entre 2001 y 2004, 2,4% en el año 2000, 9,3% entre 1991 y 1999, 1,6% entre 1984 y 1989, 0,8% antes de 1950 y 0,4% no precisó.

Importancia, diagnóstico, causa, tratamiento y prevención de la malaria.

Percepciones. 90,6% afirmó que existían problemas de salud en su comunidad, para todos los cortes: 92,7% en el I corte, 84,8% en el II y 94,4% en el III corte. Con una proporción mayor de 80% la población incluyó paludismo como problema de salud importante en una serie que fue: paludismo (80,3%), malaria (2,6%), fiebre (5,3%) gripe (5,0%) y diarreas (1,5%). Otras alusiones fueron diversas y representaron menos de 1%. En los tres cortes, malaria ocupó el primer lugar en importancia, siendo más alta su frecuencia en el I corte (88,8%) que en el II y III (83% y 77,1% respectivamente) (AnexoF-Tabla 15). Con un nivel óptimo, 78,8% opinó que el paludismo se puede evitar, aunque 14,2% dijo que no y 7% declaró no saber (Tabla 12) (Anexo F-Tabla 16).

Sobre experiencia en el consumo de antimaláricos, 86% de los encuestados declaró haberlos consumido. De este grupo, 40,9% declaró efectos colaterales (Anexo F-Tabla 16).

Una proporción baja de 42,2% consideró que el insecticida aplicado por las autoridades de salud resultaba eficaz y una proporción de 57,8% opinó que los servicios de salud locales eran buenos (Anexo F-Tabla 16).

Conocimientos. El diagnóstico clínico de malaria elaborado por los encuestados fue congruente con el conocimiento formal en 98,1%, un nivel óptimo. Al preguntar ¿Cómo sabe usted cuando alguien tiene paludismo? (para establecer nivel de conocimientos sobre el

diagnóstico clínico de la malaria), los participantes, como primera mención, dijeron fiebre en 51,8% (33,3% fiebre + 18,5% fiebre con frío), seguido de 10,5% para frío, 9,7% dolor de cabeza y 5,6% para escalofrío. Sólo 0,8% (3 personas) declaró no saber (Anexo F-Tabla 17).

**Tabla 12. Dimensiones del sistema de valores sobre malaria. Yaguaraparo, 2004.**

Dimensión sobre la población encuestada	%		Calidad
	Sí	No	
<b>Percepciones (-denota experiencias, opiniones-)</b>			
Incluye paludismo como problema de salud importante	<b>83,9</b>	16,1	Óptimo
Considera que el paludismo se puede evitar	<b>78,8</b>	21,2	Óptimo
El antimalárico ocasiona molestias de salud -valora adherencia-	40,9	<b>59,1</b>	Bueno
Considera que el insecticida aplicado es eficaz	<b>42,2</b>	57,5	Bajo
Opina que los servicios locales de salud son buenos	<b>57,8</b>	42,2	Bueno
<b>Conocimientos</b>			
Enuncia correctamente el diagnóstico clínico del paludismo	<b>98,1</b>	1,8	Óptimo
Relaciona cura del paludismo con antimalárico oficial	<b>69,9</b>	30,1	Bueno
Relaciona la causa del paludismo con el mosquito/parásito	<b>76,6</b>	23,4	Óptimo
Señala formas congruentes de prevenir el paludismo	<b>50,3</b>	49,7	Bueno
<b>Prácticas</b>			
Primera acción ante la fiebre colabora con el sistema de vigilancia	<b>55,9</b>	44,1	Bueno
Usa mosquitero	<b>11,8</b>	88,2	Bajo
Realiza prácticas eficaces para combatir la plaga	<b>61,3</b>	38,7	Bueno
Usa los servicios locales de salud	<b>91,2</b>	8,8	Óptimo

Cura. Al preguntar qué curaba el paludismo, los participantes en mayoría señalaron las pastillas del Ministerio de Salud, en 69,9%. Su combinación con el tratamiento casero y desparasitación representó un importante 23,9%. Sólo 1,3% declaró no saber y 0,3% opinó que las pastillas no funcionaban, pero no especificó su elección (Anexo F-Tabla 18).

Causa. 69,9% señaló al zancudo/mosquito/plaga como causa del paludismo, así como 6,7% (25/372) mencionó que se debía a un parásito; 8,1% (30/372) declaró no saber y el restante 15,3% dió respuestas no consistentes (Anexo F-Tabla 18).

Prevención. ¿Cómo se evita el paludismo? Evitando aguas estancadas (22,6%), casas y ambientes limpios/limpiando (15,0%), usando mosquiteros (4,1%), protegiendo las ventanas (2,7%) y usando repelentes (0,2%), para un total de 44,6% de nivel de adecuación, catalogado como “bajo”(Tabla 12) (Anexo F-Tabla 19).

Prácticas. Al preguntar sobre la primera acción personal ante la aparición de fiebre, 54,3% declaró ir a tomarse la lámina/hacerse sacar la sangre; 1,6% refirió esperar o buscar al cazador de malaria, quien se encarga de la toma de láminas dentro del sistema de vigilancia local. Una proporción de 35,8% declaró que tomaba algo en su casa, refiriéndose a automedicarse con fórmulas químicas o preparados caseros (AnexoF-Tabla 20). Sólo 11,8% de los encuestados afirmó usar mosquitero. En la población, 61,3% realiza prácticas eficaces con insecticidas caseros y similares, para combatir la plaga. Un alto 91,2% declaró hacer uso del servicio local de salud (Anexo F-Tablas 21 y 22).

Experiencias con antimaláricos. Los efectos colaterales declarados con mayor frecuencia fueron mareo y prurito, seguidos de los de la esfera gastrointestinal, tales como dolor de estómago, vómitos y pérdida de apetito; el insomnio también presentó una frecuencia importante (Anexo F-Tabla 23).

**5**

## **DISCUSIÓN**

## **5. DISCUSIÓN**

La literatura publicada sobre malaria en el estado Sucre, se concentra mayormente en la ecología del vector, su comportamiento, respuesta a los insecticidas y genética (Sáez-Sáez y col., 2007, Osborn y col., 2004; Berti, Zimmerman y Amarista, 1993a y 1993b; Cáceres y Zimmerman, 1993; Delgado y col., 1998; Grillet, Montañez y Berti, 1998; Maldonado, Finol y Navarro, 1997; Molina y col., 1997; Rangel y col., 1998), o introduce herramientas como los sistemas de información geográfica (Barrera y col., 1998), incluyendo aspectos físico-ambientales donde se superpone casuística histórica. Estos valiosos estudios, soslayan, sin embargo, la dinámica de persona, tiempo y lugar como marco de la infección actual o reciente y del sistema de valores influido por lo cultural, social, económico y político. Las referencias que buscan integrar aspectos estructurales y humanos son bastante recientes (Gómez y Alarcón, 2007), enfocadas hacia el modelaje de la dinámica epidemiológica de la endemia y el nivel de participación de las comunidades. Otro aspecto escasamente discutido, es la transferencia de los hallazgos, para demostrar la previsión sobre la sostenibilidad e impacto de las investigaciones, incluyendo las relativas a programas (investigación operativa y aplicada) y servicios. En este orden de ideas, al caracterizar la malaria local, la presente investigación buscó superar el enfoque biofísico, empleando, lejos de una sumatoria de diseños, un enfoque intermetodológico e integrador para abordar la complejidad de la dinámica malárica en su contexto ambiental y social. Igualmente, demostrar el uso de métodos y técnicas reproducibles a diferentes niveles programáticos, cuyos resultados



permitieran realizar aportes prácticos con implicaciones para la promoción de la salud y la prevención y el control de la enfermedad, hacia un enfoque ecosistémico de la misma.

Durante el año 2004, la casuística malárica en la Parroquia Yaguaraparo comenzó un descenso importante, representando en la década 1998-2007 su primer año con registro menor de mil casos anuales. En función de esto, ¿fue pertinente la investigación, el estudio de la situación?, ¿por qué medir prevalencia malárica en Yaguaraparo, un lugar conocido por su alta transmisión y persistencia? Si bien la definición formal de área endémica de malaria se basa en la medida anual sucesiva de la incidencia de casos y de la transmisión natural en un área determinada, la medida de la prevalencia se considera más consistente. Mientras la prevalencia parasitaria se afecta más por las variaciones estacionales, por el consumo de antimaláricos y también tiene sensibilidad limitada en los extremos del espectro de la intensidad de transmisión (Bousema y col., 2010; Stewart y col., 2009; Hay, Smith y Snow, 2008), estos elementos no afectan la prevalencia de anticuerpos. Ésta, no sólo permite calcular la intensidad de la transmisión y es menos susceptible de afectarse por las variaciones estacionales, sino que muestra buena concordancia con parámetros entomológicos (Corran y col., 2008; Corran y col., 2007). De hecho, la medición de la prevalencia con base poblacional, para establecer la endemidad, predomina en la literatura contemporánea. La serología ha mostrado ser confiable para definir la historia de infecciones individuales y como tal, es de potencial ayuda para verificar la interrupción de la transmisión, especialmente cuando se le estratifica por edad (Hay, Smith y Snow, 2008). La seroepidemiología puede brindar información estratégica para los programas de control, acerca de la transmisión, especialmente cuando las tasas parasitarias son bajas (Cook y col., 2010; Stewart y col., 2009).

En este sentido, el estudio en Yaguaraparo, combinando técnicas parasitológicas, serológicas y moleculares, informó sobre la magnitud de la transmisión local y definió, a través de la medida de la prevalencia, el perfil de riesgo epidemiológico y el espectro clínico. Esto proporcionó una visión integral de la dinámica de la transmisión local, cuya comprensión se facilita desglosando los aspectos de magnitud de la prevalencia, la seroepidemiología local, el espectro clínico y el perfil de riesgo.

La magnitud de la transmisión en Yaguaraparo, reflejada por la seroprevalencia general, varió alrededor de 60%, lo cual proporcionó una acertada idea de la frecuencia del contacto de la población con el parásito malárico. Debe destacarse que no hubo diferencias entre los grupos menores y mayores de 15 años de edad, lo cual indicó el nivel de persistencia y estabilidad de la transmisión local, así como un nivel similar de exposición o contacto con el parásito, entre los diferentes grupos de la población. El perfil seropoblacional de Yaguaraparo indicó esto, mientras los niveles de las fracciones de anticuerpos variables entre 6,7% y 31,1%, mostrando un patrón bimodal de la distribución de los títulos recíprocos, definieron una situación de mesoendemia (Loyola-Elizondo, 1991) en la parroquia, corroborada por una prevalencia parasitaria de 11% en el grupo de 2 a 9 años de edad (WHO, 2008b).

La alta seroprevalencia general observada en Yaguaraparo, fue similar a la reportada en áreas de baja a moderada transmisión de Brasil, donde detectaron valores entre 59% y 95% (Morais y col., 2006). Sin embargo, en otras áreas con baja transmisión, estos niveles de seroprevalencia pueden ser menores, como los reportados también en Brasil, de 49% (Curado y col., 2006), en Somalia, de 19% (Bousema y col., 2010) y en Vanuatu, de 15% (Cook y col., 2010). Para el estado Sucre existe el reporte de una seroprevalencia de 50%, informada

en Santa Fe, area costera del occidente del estado (Velásquez y Pérez, 1994). Estudios posteriores realizados también en Santa Fe y Tavera Acosta (sur de Sucre, area agrícola, similar a Yaguaraparo) reportaron valores de seroprevalencias que oscilaron entre 22,9%-26,6% y 34,9%-41,2%, respectivamente (Viloria, Rattia y Vaccari, 1999); estos estudios se realizaron en épocas de alta transmisión en el estado.

La comparación de los resultados de seroprevalencia en Yaguaraparo, con los reportes de otras áreas, para *P. vivax*, introduce la interrogante de la temporalidad o por cuánto tiempo las áreas donde se registran estos niveles de seroprevalencia, han tenido una situación de baja transmisión. Es posible que esto explique los diferentes niveles de seroprevalencia que reportan los países. Es posible igualmente, que una respuesta parcial se pueda aproximar al evaluar el perfil seropoblacional. En áreas de alta endemicidad, la seroreactividad puede ser tres veces mayor en la población mayor de 15 años, indicando el efecto acumulativo de la inmunidad (Suárez-Mutis y col., 2007), mientras en áreas de muy baja endemicidad (seroprevalencias entre 1,2% y 2,6%), aún se puede llegar a observar un predominio significativo de la seroprevalencia entre los menores de 15 años que indica persistencia de la transmisión (Duo-Quan y col., 2009).

Respecto al perfil seropoblacional, similar a la situación observada para Yaguaraparo, en áreas donde la transmisión ha sido consistentemente baja por muchos años, se registra pérdida de la seropositividad en los grupos de mayor edad de la población, lo cual resulta en una seropositividad uniforme de la misma (Cook y col., 2010). En este sentido, aunque el descenso de la incidencia en Yaguaraparo aparentemente se iniciaba en el año 2004, sí se observó una caída en la seroprevalencia en el grupo de 45 y más años de edad, lo cual limitó que la tendencia de la seroprevalencia en la parroquia fuera hacia al ascenso con la edad. Por

otra parte, un perfil seropoblacional sin mayores diferencias entre los grupos de edad puede observarse también en áreas donde ha habido epidemias y donde todos los grupos de población han estado igualmente expuestos (Cook y col., 2010). En Yaguaraparo, la respuesta serológica en 2004 pudiera estar reflejando uno de los dos grandes episodios epidémicos ocurrido al inicio de la década (año 2002), pues la mayor seroprevalencia respecto al año del último episodio malárico, se obtuvo en quienes lo reportaron en el año 2002. Es importante tomar en cuenta que la experiencia de contacto con el parásito depende igualmente del vector y en este sentido, algunos autores señalan que en áreas con baja transmisión, la abundancia de la población de mosquitos puede ser relativamente similar a través de las áreas habitadas (Lawpoolsri y col., 2010), lo cual puede contribuir a explicar la no diferencia en la seroprevalencia entre menores y mayores de 15 años de edad. Otro componente, como son las recaídas, también pudieran afectar la forma del perfil seropoblacional, pero no se conoce su efecto (Cook y col., 2010).

El valor de la prevalencia general pudo realmente ser mayor, si se considera la prevalencia de 64% obtenida por el grupo centinela, de 2 a 4 años de edad. Los valores de seroprevalencia en el grupo centinela reflejan la verdadera intensidad de la transmisión (Draper, Voller y Carpenter, 1972) y se ha señalado, como evidencia de transmisión activa de malaria, la presencia de títulos serológicos positivos en los menores de 15 años de edad (Duo-Quan y col., 2009). Está documentado que en áreas sin transmisión activa este grupo de 2 a 4 años, sería 100% seronegativo, así como que en áreas con alta IPA todos los grupos de edad se encuentran igualmente afectados, con una alta seroprevalencia en el grupo centinela (Ray, 1985). Adicionalmente, debe destacarse que en Yaguaraparo, el grupo centinela mostró la seroprevalencia cuantitativamente más importante de infección activa (IgM+IgG,) que

sumada a su prevalencia de IgM podría estar señalando la mejor aproximación a la magnitud real de la prevalencia local de infección. Los grupos jóvenes de la población se convierten en fuente de indicadores de los niveles de transmisión y hasta del efecto de las medidas de control (Cook y col., 2010). Para otros autores, sin embargo, este aspecto tan importante de la seroepidemiología plantea la posibilidad de que la seropositividad en niños se deba a reacciones cruzadas con antígenos de otros agentes infecciosos, por lo cual proponen que este sesgo que se tendría con IFI, se minimizaría empleando ELISA para detección de anticuerpos para antígenos recombinantes específicos (Cook y col., 2010).

La prevalencia de parasitemia por microscopía, de 3,2 % para todo el estudio, varió entre 2,4% y 4,9%, con lo cual se aproximaron a las cifras de 2,0% y hasta 5,6% descritas para el estado Sucre, en estudios no comunitarios (Rodulfo y col., 2007; Zerpa y col., 2008). En Yaguaraparo, la mayor prevalencia parasitaria durante el I corte, correspondió al momento de mayor incidencia. Por otra parte, la prevalencia de parasitemia por PCR fue tres veces mayor que la prevalencia por microscopía, lo cual es una relación que ha sido descrita por otros autores en ambientes rurales de Gambia, Guinea-Biseseau y Brasil (Satoguina y col., 2009; Suárez-Mutis y col., 2007). En Yaguaraparo, en 10 casos, la gota gruesa positiva se combinó con PCR negativa (prevalencia de 4,9% contra 2,4%, en el I corte), hallazgo similar al de autores en Venezuela, con muestras procedentes de los estados Sucre y Amazonas, donde describieron diagnósticos discordantes (Rodulfo y col., 2007) y en Tailandia, donde la PCR fue negativa en 4% de los pacientes con gota gruesa positiva (Kain y col., 1993). Una posible explicación para esto sería la presencia de una variante de los genes del RNA de *Plasmodium* spp., no reconocida por las secuencia de oligonucleótidos empleados, o la presencia de un inhibidor de la PCR (Cerutti y col., 2007). Esto se considera como un sesgo, aunque la PCR

anidada sea el estándar de oro para la identificación de especies (Steenkeste y col., 2009). También en Yaguaraparo, 35 muestras negativas por microscopía fueron positivas por PCR, similar al mismo estudio tailandés donde 10 muestras positivas por PCR fueron negativas por microscopía (Kain y col., 1993), lo cual podría explicarse por parasitemias subpatentes. Las gotas gruesas pueden detectar aproximadamente 10-20 parásitos por microlitro, pero el umbral de detección es a menudo más alto en los servicios locales típicos (WHO, 1988).

El conjunto de los resultados de laboratorio conduce a valorar qué significan desde el punto de vista clínico y epidemiológico. Es importante tomar en consideración que la densidad parasitaria fluctúa a ritmo diario e incluso horario, como respuesta a la fiebre, a los mecanismos de inmunidad, al secuestro celular, a la competencia intra-hospedador, a cambios antigénicos y otros eventos. Estas densidades pueden fluctuar desde niveles no detectables hasta unidades de mil en cuestión de horas y pueden hacerlo irregularmente o con una determinada periodicidad, si no se administra tratamiento. La historia natural de la infección en un individuo depende de la exposición previa, y por tanto, los tipos y la distribución de los perfiles dinámicos de infección en una población estarán relacionados con la intensidad de la transmisión local (O'Meara, Collins y McKenzie, 2007). En Yaguaraparo, sólo una décima parte de la población encuestada presentó síntomas y esta proporción fue levemente mayor entre quienes presentaron positividad por microscopía y PCR; la razón sintomático:asintomático varió tanto como entre 1:3 y 1:8; el espectro serológico en los parasitados sugirió que estos (sintomáticos o asintomáticos) tenderían a ser captados por el sistema cuando ya ha pasado la fase de respuesta inmune aguda, es decir, 1 a 4 semanas después del inicio del ciclo eritrocítico. Adicionalmente, la seroprevalencia fue tan alta entre quienes declararon tener antecedente malárico como entre quienes negaron tenerlo. Este

conjunto señala la importancia que pueden tener los reservorios asintomáticos, en el mantenimiento de la transmisión local, aunque para aseverar esto apropiadamente, sería necesario integrar la información entomológica local.

Las encuestas malariométricas dejan de ser suficientemente sensibles cuando la prevalencia parasitaria cae a niveles entre 1% y 3% (globalmente fue 3,2% en Yaguaraparo), y cuando esto ocurre, una alternativa para mantener la observación de la situación, es conocer la incidencia de los cuadros clínicos (Hay, Smith y Snow, 2008). Se ha reportado que la malaria asintomática es cuatro a cinco veces más prevalente que la malaria sintomática en áreas endémicas, así como más frecuente en adultos (Alves y col., 2002; Coleman y col., 2002). Se considera que en áreas de alto riesgo, donde la transmisión se ha reducido mucho, llegan a persistir parasitados asintomáticos, como importantes reservorios (Rajakaruna y col., 2010). Esto podría explicar el perfil de Yaguaraparo. Por otra parte, la inmunidad natural protege contra la malaria clínica (inmunidad clínica), no contra la infección, condicionando lo que se ha llamado desde los años 1920 “premunición” la cual puede ser adquirida después de años de exposición repetida al parásito; se caracteriza por infección asintomática con parasitemia subpatente (Druilhe y Perignon, 1994). En Yaguaraparo, sólo 10% de la población encuestada y sólo 15% de los parasitados estaban sintomáticos; además, casi 60% de los parasitados asintomáticos era menor de 15 años de edad. La razón sintomático: asintomático obtenida es indicativa del volumen de infecciones submicroscópicas o de asintomáticos en esta población, según la cual hasta un 89% de los parasitados dejaría de ser detectado por la vigilancia de rutina. Por lo cual, como alternativa, mirar la incidencia de cuadros clínicos resultaría poco útil o de limitada utilidad en Yaguaraparo. Para esta parroquia se presenta el problema de las infecciones submicroscópicas, en las cuales, si bien el reservorio puede no

ser afectado clínicamente, no deja de ser infectante para los mosquitos (Coleman y col., 2004) y por tanto representa un tipo de reservorio que perpetúa la infección en la comunidad (Lawpoolsri y col., 2010; Schneider y col., 2007; Babiker, Schneider y Reece, 2008; Alves y col., 2005; Roshanravan y col., 2003).

La frecuencia de malaria asintomática no se conoce en la mayoría de las regiones con baja transmisión. Aunque la ausencia de síntomas en el momento del diagnóstico se podría explicar parcialmente por la adquisición de cierto grado de inmunidad en la población, esto se considera más probable en zonas con alta o moderada transmisión de malaria, donde las personas estarían expuestas a varias infecciones por año y eventualmente tendrían inmunidad adquirida. Pero en áreas donde la transmisión es de baja intensidad, donde en general las personas están expuestas a menos de una infección por año, las probabilidades de desarrollar inmunidad adquirida son menores. Otros factores, como la presencia de niveles subterapéuticos de medicamentos (posible automedicación), podrían explicar la mayoría de los casos asintomáticos (Osorio, Todd y Bradley, 2004). En Yaguaraparo, donde se detectó que los pobladores otorgan valor profiláctico al medicamento antimalárico, así como una práctica importante hacia la automedicación, el nivel de mesoendemicidad que se determinó se ubica hacia el límite inferior (11%), por lo cual es importante considerar la transición y estos elementos.

Al significado clínico y epidemiológico de las parasitemias subpatentes (por debajo del límite de detección de la microscopía y las PDR), se suman las implicaciones serológicas de las mismas. Aunque los individuos parasitémicos tienen 2 a 3 veces mayor probabilidad de resultar seropositivos que los individuos sin parasitemia, las infecciones subpatentes son más frecuentes que las infecciones patentes, aún a niveles bajos de transmisión, siendo probable



que iguales niveles de asintomáticos estén presentes en encuestas de prevalencia (Stewart y col., 2009). En Yaguaraparo fue llamativo que la seroprevalencia entre quienes negaron tener antecedentes de malaria fuese tan alta como entre quienes afirmaron tenerlos. Algunos autores han señalado que en las infecciones crónicas, las densidades parasitarias submicroscópicas pueden fluctuar en el tiempo, permaneciendo incluso a muy bajo nivel por varios meses, y generando una respuesta inmune, de manera que altos niveles de anticuerpos pueden registrarse tanto en casos de parasitemia patente como en casos de densidades parasitarias submicroscópicas. Esto indica que muy bajas parasitemias pueden mantener la respuesta inmune (Shekalaghe y col., 2009) y presentaría una explicación para la situación descrita en la parroquia, donde la prevalencia de las fracciones de anticuerpos fue mayor para IgG y menor para IgM. Se ha señalado que a mayor frecuencia de episodios, la tasa de detección de IgG (contra *P. vivax*) se incrementa, así como sus títulos. La persistencia de IgG refleja la actividad de memoria del sistema inmune, y se considera un buen indicador para el monitoreo de exposición a malaria (Park y col., 2008), traduciendo contacto con el parásito. Debe esperarse que la heterogeneidad de la transmisión en áreas meso a hipoendémicas, como Yaguaraparo, introduzca variaciones complejas e importantes en el espectro clínico de No-infección/Infección o No-infección/Asintomático/Sintomático, que son difíciles de caracterizar. Obviamente, para ello se requieren estudios longitudinales que permitan identificar variaciones locales en el tiempo. Si la vigilancia local busca identificar a los portadores de parásitos, se requiere hacer ajustes a los sistemas de detección y seguimiento de febriles, casos y recaídas, así como observar o estratificar la historia malárica de las comunidades, tanto como incorporar técnicas de diagnóstico más sensibles, como la PCR. Aunque esto pudiera no ser la primera opción en el marco programático, sobre todo por el

costo, las gerencias tendrían que considerar y orientar puntualmente, con criterio epidemiológico, su uso educado en el contexto. No hacerlo significa mantener la latencia de la malaria en un área de alta receptividad y vulnerabilidad y exponerla a una persistencia y a una reemergencia que ya la historia malárica del lugar avala.

Un valioso trabajo de meta-análisis concluyó que la microscopía detecta aproximadamente sólo 50% de los parasitados que detecta la PCR y señaló que este porcentaje disminuye en correspondencia al descenso de la transmisión (Okell y col., 2009). No siendo la PCR una técnica de rutina en la vigilancia de malaria, debe plantearse que la microscopía podría requerir igualmente ajustes, para incrementar su sensibilidad dada por un incremento en la lectura de campos microscópicos por muestra, una decisión cuyo costo-beneficio merecería ser evaluado. Sería recomendable acompañarla de evaluaciones serológicas que la estratificación epidemiológica orientaría. En áreas maláricas donde la incidencia muestra descensos y dispersibilidad, como en el estado Sucre y Yaguaraparo, sería necesario conocer dónde los portadores (por definición, asintomáticos) contribuyen al mantenimiento de la transmisión, los mecanismos de inmunidad que median en estas situaciones e investigar la importancia de prácticas individuales sobre uso de antimaláricos oficial o culturalmente reconocidos. Esto requiere reforzar las estrategias de vigilancia epidemiológica, evaluar la calidad del diagnóstico de rutina, combinarlo con técnicas más sensibles y sumar los aportes del diagnóstico entomológico, al estudio integral de la situación epidemiológica.

El estudio del espectro clínico se completó al aproximar el patrón local de recaídas a través del análisis de recurrencias parasitarias, estableciendo para *P. vivax* circulante en Yaguaraparo una frecuencia de recurrencia alrededor de 28%, que se presentaría con mayor probabilidad en el lapso de 8 a 10 semanas siguientes al momento de haber recibido

tratamiento antimalárico durante 14 días, en forma adecuada, suficiente y supervisada. Este resultado fue similar al obtenido en Rondonia, Brasil (Katsuragawa y col., 2010), donde se observó 30% de recaídas entre casos clínicos. Excluyendo la posibilidad de reinfección al realizar el estudio en áreas no endémicas, en pacientes tratados con la terapia estándar, se han reportado índices variables de recaídas. En Brasil, se ha descrito (Boulos y col., 1991) un índice global de 24,5% (n=1 347 pacientes); en seguimiento que realizaron durante los primeros 3, de 3 a 6 meses y por más de 6 meses, las proporciones de recaídas fueron 51%, 44% y 5%, respectivamente. También en Brasil (Duarte y col., 2001) se describe una frecuencia de recaídas de 14%, entre los días 33 y 137 después del inicio del tratamiento, en 7 de 50 pacientes, e, igualmente para Brasil (Villalobos-Salcedo y col., 2000), se ha observado una frecuencia de aparentes recaídas de 6,5% (2/31), todas más allá de 60 días. En Colombia (Arias y Corredor, 1989), se han reportado 11 recaídas que ocurrieron en el lapso de 49 a 166 días siguientes al tratamiento, obteniendo un índice global de 1,5% (11/725) en casos observados durante 9 años.

En resumen, los niveles de recurrencias tipo recaídas pueden ser altamente variables entre los países y aun dentro del mismo país, y debe tomarse en cuenta la diferencia que se introduce cuando se realizan fuera del área endémica, para descartar la reinfección. En este sentido, el diseño del estudio realizado en Yaguaraparo se refiere a recurrencias parasitarias, pues antes de diferenciar recaída de reinfección (que no fue objetivo del estudio), se consideró una prioridad comprender qué ocurría durante el seguimiento de los casos dentro del área, aproximar un patrón de recaídas, como recurrencias, y revisar las condiciones para la calidad del seguimiento de casos, que se ha descontinuado en la rutina de la vigilancia local y

precisamente representa una actividad altamente recomendada en áreas con descenso de la transmisión (WHO, 2008b).

El patrón de recurrencias en Yaguaraparo, si correspondiera a recaídas, se identificaría como un patrón tropical típico, sugiriendo la prevalencia de una selección por taquihipnozoítos, asociada a alta endemicidad, al ocurrir antes de los tres meses de iniciado el tratamiento. Esto establece una referencia para tomar decisiones prácticas, tales como estrechar la vigilancia sobre los casos tratados en un lapso mínimo de tres meses, del total de 12 a 18 meses que se ha recomendado (White, 2002). Idealmente, si este patrón fuera parasitario, se confirmaría con el paciente tratado que ha salido del área endémica, como ejemplifican los resultados de otros autores, pero no debe desestimarse su valor en el contexto endémico, como recomendación para guiar y fortalecer la vigilancia.

¿Significan los resultados del estudio de recurrencias, que existen problemas de eficacia de los antimaláricos en uso en Yaguaraparo? Lo más indicado sería responder esto con base en los resultados de un estudio de eficacia. El protocolo más recomendado para ello contempla un seguimiento por 28 días (WHO, 2009). Hipotéticamente, si se hubiese desarrollado un estudio de esa duración, la frecuencia de recurrencias habría sido de 2,1%. Por otra parte, como la pauta antimalárica venezolana establece administrar el esquema combinado cloroquina+primaquina, cualquier nivel de falla terapéutica debería atribuirse a la combinación de drogas, no a una de ellas en específico (WHO, 2009). Aunque algunos autores han indicado que la ocurrencia de recaídas después de recibir primaquina se asumiría como el indicador más confiable de resistencia (Collins y Jefferey, 1996), señalar fallas en la eficacia de la primaquina, para introducir modificaciones en su manejo, amerita conocer la

evolución de la respuesta a nivel local (White, 2002; Baird y Rieckmann, 2003). A este conocimiento contribuyó el estudio de Yaguaraparo.

El análisis de riesgo en Yaguaraparo asoció significativamente la seroprevalencia de IgM (indicativo de infección aguda) a una variable estructural denominada “hogar con alta dependencia económica”, indicador empleado para medir pobreza. Aunque se observó débil asociación (razón de prevalencia mayor de 1), sistemáticamente, entre la seroprevalencia y otros indicadores de pobreza, no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontró asociación entre las variables sociodemográficas y otras socioambientales con la parasitemia o con el antecedente malárico. Aunque a nivel mundial las poblaciones más pobres están expuestas al mayor riesgo y la enfermedad perpetúa su condición (Nájera y Hempel, 1996), pocos estudios señalan una asociación directa entre malaria y pobreza. En Yaguaraparo, el riesgo quedó establecido para el indicador habitar en un hogar con alta dependencia económica, lo cual tiene varias implicaciones sociales y económicas. Estos resultados concuerdan con estudios similares realizados en Sucre, donde se asoció el riesgo de infección con la no disposición de excretas dentro de la vivienda (Velásquez, 1993) o en Ghana, donde un estudio de prevalencia informó que el bajo nivel socioeconómico estaba asociado a alta prevalencia de malaria (Klinkenberg y col., 2006). Esta vulnerabilidad social requiere comprenderse mejor para fortalecer las intervenciones hacia la calidad, el acceso y el uso de servicios eficaces de prevención y atención de la salud (WHO, 2005; Breman, Alilio y Mills, 2004; Nájera y Hempel, 1996).

El estado Sucre se ubica como el tercer estado más pobre de Venezuela, en situación de alta pobreza, con 42,4% de hogares en pobreza y 14,1% en pobreza extrema, cuando los valores respectivos para Venezuela corresponden a 33,8% y 10,2% (INE, 2001b) según el método de

NBI. Este utiliza variables que se refieren a condiciones de vida, más que a nivel de ingresos económicos, por lo cual indica pobreza estructural y se le ha tipificado como pobreza crónica (INE, 2001b). El análisis de riesgo, tomando en cuenta las fracciones de anticuerpos, permitió perfilar la dinámica de la interacción entre las variables y la infección, para Yaguaraparo, en ese momento. No haber encontrado factores de riesgo (individuales, socioambientales de vivienda) que permitieran estratificar la situación de malaria local, sugirió uniformidad de la distribución del riesgo o la transmisión, lo cual puede considerarse un resultado congruente con la distribución de la seroprevalencia en esta población: el problema de transmisión es ubicuo, afecta a todos, es endémico.

Aunque los factores conductuales explorados (opiniones y experiencias agrupados como percepciones, junto a conocimientos y prácticas) no mostraron asociación con la infección o el antecedente malárico, su conjunto modeló a la parroquia como un espacio con condición de riesgo intermedio para malaria, cuyas características, en una especie de balance positivo-negativo, presentan fortalezas y amenazas al mismo tiempo. En el extremo de las amenazas para la salud se reúne que la población asignó una calidad baja al servicio de control vectorial, más de un tercio de las personas estaría presentando problemas de adherencia al tratamiento antimalárico y al mismo tiempo, un tercio de la población estaría usando antimaláricos sin estar enfermos, lo cual quedó indicado por la importancia que más de un 30% de los encuestados otorgó al tratamiento antimalárico como medida preventiva, cuando la pauta antimalárica venezolana no contempla quimioprofilaxis. Súmase a esto que un tercio de los pobladores afirmó automedicarse. Prácticamente toda la población consideró que la malaria no era evitable y sólo cerca de la mitad manifestó que su primera acción ante la fiebre era ir a hacerse tomar una muestra hemática. Esto crea un conjunto que debilita las

acciones de control, basadas en uso de medicamentos, control vectorial y vigilancia de febriles. En complemento y como un gran contraste, la malaria fue considerada o percibida como un problema importante, los niveles de conocimientos en los pobladores para diagnosticarla o reconocerla y vincular el mosquito a la ocurrencia de la enfermedad, así como la actitud de hacer uso de los servicios locales de salud, fueron muy positivos y potencialmente un soporte para las estrategias programáticas. Esta trama de proporciones se agrupa como un conjunto interactivo que refleja tanto riesgos para la salud, como elementos que pudieran ser, al mismo tiempo, altamente favorables para apoyar y adecuar estrategias exitosas de prevención, comunicación, vigilancia y control.

El conocimiento sobre los síntomas de malaria es por lo general alto en zonas de malaria inestable o estacional donde los individuos reconocen sus manifestaciones clínicas (De Waal, 1993). Los habitantes de Yaguaraparo demostraron conocer un cortejo sintomático (fiebre, frío/escalofrío, dolor de cabeza y dolores en el cuerpo) compatible con el cuadro clásicamente descrito y que documenta y señala la pertinencia de la fiebre como signo-síntoma cardinal de la vigilancia de rutina dentro del municipio. Este hallazgo es similar al observado en Perú (Ventosilla y col., 2005) y Etiopía (Leggese y col., 2007) y distinto de los bajos niveles de conocimiento “correcto”, de 3,2% reportados para China en un área de baja transmisión (Duo-Quan y col., 2009). La población de Yaguaraparo también refirió el uso de remedios caseros, en combinación con el tratamiento del sector salud, situación similar a la referida en otros estudios, donde la población indígena y campesina colombiana, aún con conocimiento de las drogas antimaláricas, recurre a medidas tradicionales, como infusiones preparadas con corteza de árboles, antes de acudir al hospital (Pineda y Agudelo, 2005), práctica también reportada en Etiopía (Adera, 2003) y Guatemala (Klein y col., 1995). A este

respecto, las características de la muestra entrevistada en Yaguaraparo podrían atribuirse al prolongado control de malaria en esta área y al fácil acceso a los antimaláricos.

La información obtenida respecto a cómo se puede evitar la enfermedad, con respuestas como “mantener la casa y ambiente limpios... evitando basuras”, aunque no excluyeran el control del mosquito adulto y preadulto, denotaron confusión en relación con la dinámica de transmisión, con mensajes cruzados sobre control del dengue. Insistir en formas de explicar el mecanismo de transmisión de la malaria podría influir en las prácticas y creencias sobre prevención de la misma. En Yaguaraparo, respecto a cómo se puede evitar la malaria, la población concedió mayor importancia a la aplicación de insecticidas espaciales (23,4%), a evitar aguas estancadas (22,6%), recibir tratamiento (17,3%) y mantener la casa y el ambiente limpios (14,1%). Un patrón aproximado, aunque cuantitativamente distinto del observado en Etiopía, donde la población consideró que la malaria sería evitable con quimioprofilaxis (62,4%), rociamiento residual (39,6%) y eliminación de criaderos (25,0%) (Legesse y col., 2007). El conocimiento de las medidas preventivas y de control no es garantía del tiempo y el interés que las poblaciones dediquen a ellas (Pineda y Agudelo, 2005), lo cual indica que es factible, localmente, describir distintos niveles de disociación entre percepciones, conocimientos y prácticas.

¿Cuáles son o han sido las causas del aparente descenso de la transmisión en Yaguaraparo?

Si bien su respuesta no fue objetivo de este trabajo, pudiera argumentarse, en su ámbito, un fortalecimiento en el sistema de vigilancia y la aplicación de intervenciones de impacto (Cáceres, 2008), aunque faltaría contar con una evaluación entomológica del área que sustentara adecuadamente cualquier conclusión. Por otra parte, se describen áreas donde la malaria ha comenzado a descender antes de la introducción de medidas de control (O'Meara



y col., 2008). En todo caso, al reconocer el carácter multifactorial de estas causas aún no caracterizadas en la parroquia, es importante mirar aspectos relacionados con la vigilancia longitudinal, la cual es esencial para predecir y monitorear la situación de exposición a la infección. Por esto, la tesis en Yaguaraparo plantea, más allá de una repetición del estudio, la incorporación de sus métodos al sistema, para optimizar la vigilancia, lo cual realmente sería un rescate de metodologías clásicas en malariología, desestimadas en los procesos de reformulación de los programas de metaxénicas. Cuando la transmisión disminuye, uno de los puntos que los gerentes del programa enfrentan es cómo justificar el mantenimiento de la búsqueda activa de casos, por lo cual en algunas regiones se trabaja con búsqueda pasiva y administración de tratamiento, aunque se ha demostrado que es una estrategia que sólo detecta un tercio de las infecciones maláricas, dejando muchos casos asintomáticos sin identificar (Branch y col., 2005). Esto se puede subsanar con la investigación operativa, donde el monitoreo de la prevalencia parasitaria puede incluir el desarrollo de encuestas transversales repetidas (Satoguina y col., 2009), como hemos mostrado aquí.

En este orden de ideas, si el patrón epidemiológico descrito en 2004-2005 persiste, si el sistema de vigilancia no se ajusta, un considerable volumen de personas parasitadas, que mantendrían la transmisión, no serán identificadas por la microscopía de rutina, lo cual requiere que se tome una decisión que ayude a una vigilancia efectiva. La selección de sitios centinela, la encuesta en escolares, o desde centros de salud (Satoguina y col., 2009) son enfoques alternativos, cuya utilidad, para integrarse al sistema de vigilancia, debe valorarse en contexto. No queda duda de la necesidad de complementar la microscopía, con la incorporación regular de técnicas más sensibles y menos dependientes de variaciones estacionales, como la serología, en forma sistemática, para conocer las tendencias de la

transmisión, a mediano y largo plazo. Este es un enfoque compartido por otros autores (Kim y col., 2010; Satoguina y col., 2009; Stewart y col., 2009; Corran y col., 2007, Drakeley y col., 2005). La serología se considera una medida robusta y cuya sensibilidad se conserva en áreas de muy baja transmisión (Cook y col., 2010) o con transmisión en descenso. Es importante explicar a los gerentes de salud que, en determinadas áreas geográficas, los estudios seroepidemiológicos pueden dar direccionalidad, incluso, a las medidas de control e indicar el éxito de las intervenciones (Satoguina y col., 2009). Es predecible que en Yaguaraparo, la situación de endemicidad en descenso introducirá variaciones en el perfil inmunológico poblacional, generando un espectro donde la enfermedad clínica en personas sin memoria inmunológica ocurriría a más bajas densidades parasitarias. Este escenario, consideran algunos autores, puede requerir incorporar al uso de la microscopía, el uso de PDR que permitan mantener una muy alta sensibilidad diagnóstica con bajos umbrales de densidad parasitaria, para detectar tempranamente infecciones en curso (Murray y col., 2003). También se han reportado ventajas técnicas y económicas al realizar pesquisa serológica a partir de muestras tomadas con PDR (Williams y col., 2009). En todo caso, el uso de las PDR debe decidirse con cuidado, particularmente considerando sus limitaciones relativas a la densidad parasitaria mínima para que funcionen, entre otras.

A nivel mundial se mantiene la posición de combatir la malaria, como el serio problema de salud pública que representa, particularmente para las poblaciones menos privilegiadas del globo. Desde el año 2008, observada la disminución importante de la incidencia en algunos países, asociada parcialmente a un control exitoso, se plantea la eliminación de la endemia en aquellos lugares que muestran descensos de la transmisión. En Venezuela, el estado Sucre podría representar un foco modelo para ello. Sin embargo, las acciones que se acometan

implican evaluar las condiciones operativas del programa de control, para realizar un monitoreo adecuado, lo cual se traduce en un sistema de vigilancia sólido, que debe ajustarse a los objetivos programáticos (control o eliminación) y a la intensidad de la transmisión (Satoguina y col., 2009). Adquiere relevancia el tema básico de cuáles indicadores malariométricos emplear para cuantificar los niveles de transmisión y establecer las bases de la estratificación del riesgo epidemiológico (Hay, Smith y Snow, 2008). Por esto, se torna imperioso atender las decisiones que se tomen respecto a cuáles técnicas serán la base de un diagnóstico malárico preciso, tanto para la vigilancia como para el manejo de casos, algo señalado muy especialmente en situaciones de incidencia en descenso (Perkins y Bell, 2008), lo cual no sólo permitiría conocer la magnitud del problema, sino garantizar la limitación del daño individual y comunitario (Wongsrichanalai y col., 2007).

Los diferentes ámbitos donde la malaria se presenta y los diferentes grupos humanos afectados han impuesto formas diversas de enfrentarla. El estudio realizado en Yaguaraparo permitió establecer una referencia para conocer su dinámica, desde su magnitud como problema de salud pública, su perfil clínico-epidemiológico y una aproximación a factores del componente humano que ameritan mayor atención dentro de la dinámica de la malaria local, así como distinguir los valores que afectan las relaciones entre los pobladores de esta área endémica entre sí y con el sistema de salud. Todo un conjunto con impacto en el sistema programático de vigilancia y control, creándose bases para el componente preventivo, usualmente desestimado en el caso de las enfermedades transmitidas por vectores. En todos los niveles de la sociedad humana: individual, familiar, comunitario, institucional y político, importa cómo las personas pueden usar la información para la toma de decisiones, algo que en el marco de salud pública, afecta a todos.

**6**

**CONCLUSIONES**

## **6. CONCLUSIONES**

- 1.** Aproximadamente dos tercios de la población de Yaguaraparo ha estado en contacto con el parásito agente causal de la malaria.
- 2.** La transmisión de malaria es persistente a lo largo del año, en un patrón mesoendémico.
- 3.** La prevalencia de infección asintomática es elevada, alrededor de 60% entre aquellos sin antecedentes maláricos y más de 80% entre aquellos con parasitemia. Ésto explica la existencia de un reservorio humano, responsable de mantener la endemia.
- 4.** La condición de alta dependencia económica duplicó el riesgo de infección malárica activa.
- 5.** Una tercera parte de los pacientes que consultan con malaria sintomática presentarán al menos una recurrencia parasitaria, ocho a diez semanas después de haber recibido un tratamiento adecuado, completo y supervisado.
- 6.** La población de Yaguaraparo reúne un sistema de valores respecto a la importancia, diagnóstico, causa, tratamiento y prevención de malaria, medianamente favorable para proteger su salud y para apoyar las acciones de vigilancia y control programático local.

**7**

## **RECOMENDACIONES**

## **7. RECOMENDACIONES**

1. Comunicar los resultados obtenidos en este trabajo a las autoridades sanitarias locales y nacionales, con la finalidad de fortalecer la gestión del Programa de Prevención y Control de Malaria en Venezuela.
2. A nivel local, implementar estrategias de comunicación, información y educación específicas en malaria que aprovechen las fortalezas del sistema de valores de la población, orientando la integración organizada de la sociedad, en apoyo al Programa.
3. Retomar el uso del diagnóstico serológico para delimitar áreas de transmisión y focos residuales, particularmente en áreas con incidencia en descenso.

**8**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aché A. Situación actual de la malaria en Venezuela. *Bol Dir Malariol Saneam Amb.* **38**:68-72, 1998.
2. Adera TD. Beliefs and traditional treatment of malaria in Kische settlement area, southwest Ethiopia. *Ethiop Med J.* **41**:25-34, 2003.
3. Adiamah J, Koram K, Thomson M, Lindsay S, Todd J, Greenwood B. Entomological risk factors for severe malaria in a peri-urban area of The Gambia. *Ann Trop Med Parasitol.* **87**:491-500, 1993.
4. Ager A. Perception of risk for malaria and schistosomiasis in rural Malawi. *Trop Med Parasitol.* **43**:234-238, 1992.
5. Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, Krieger H, Silva LH, Camargo EP. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infection in native Amazon populations. *Am J Trop Med Hyg.* **66**:641-648, 2002.
6. Alves FP, Gil LHS, Marrelli MT, Ribolla PEM, Camargo EP, Silva LHP. Asymptomatic carriers of *Plasmodium* spp. as infection source for malaria vector mosquitoes in the Brazilian Amazon. *J Med Entomol.* **42**:777-779, 2005.
7. Ambroise-Thomas P, Wernsdorfer WH, Grab B, Cullen J, Bertagna P. Etude sero-epidemiologique longitudinale sur la paludisme en Tunisie. *Bull Organ Mond Sante.* **54**:355-367, 1976.
8. Aramrattana A. *Effectiveness of a lambda-cyhalotrin bednet impregnation against*

- forest/border malaria in northwest Thailand*. Unpublished PhD thesis. London School of Hygiene and Tropical Medicine. University of London. 1993.
9. Arasu G. Risk behavior in malaria Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **23**:51-56, 1992.
  10. Arias AE, Corredor A. Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Ann Trop Med Parasitol*. **40**:21-23, 1989.
  11. Babiker HA, Schneider P, Reece SE. Gametocytes: insights gained during a decade of molecular monitoring. *Trends Parasitol*. **24**:525-530, 2008.
  12. Baird JK. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. Minireview. *Antimicrob Agents Chemother*. **48**:4057-4083, 2004.
  13. Baird JK, Rieckmann K. Can primaquine therapy for *vivax* malaria be improved? *Trends Parasitol*. **19**:115-20, 2003.
  14. Banguero H. Socioeconomic factors associated with malaria in Colombia. *Soc Sci Med*. **19**:1099-1104, 1984.
  15. Barrera R, Grillet M, Rangel Y, Berti J, Aché A. Estudio eco-epidemiológico de la reintroducción de la malaria en el nororiente de Venezuela mediante Sistemas de Información Geográfica y Sensores Remotos. *Bol Dir Malariol Saneam Amb*. **38**: 14-30, 1998.
  16. Bell D, Bryan J, Cameron A, Fernando M, Leafasia J, Pholsyna K. Malaria in Honiara, Solomon Islands: reasons for presentations and human and environmental factors influencing prevalence. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **28**:482-488, 1997.
  17. Bell DR, Jorgensen P, Christopher EM, Palmer KL. Malaria risk: estimation of the

- malaria burden. *Nature*. **437**: E3-E4, 2005.
18. Bell DR, Wilson DW, Martin LB. False-positive results of a *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2-detecting malaria rapid diagnostic test due to high sensitivity in a community with fluctuating low parasite density. *Am J Trop Med Hyg*. **73**:199–203, 2005.
  19. Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Nat Rev Microbiol*. **4**:682-695, 2006.
  20. Berti J, Zimmerman R, Amarista J. Spatial and temporal distribution of anopheline larvae in two malarious areas in Sucre State, Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **88**:353-362, 1993a.
  21. Berti J, Zimmerman R, Amarista J. Adult abundance, biting behaviour and parity of *Anopheles aquasalis* Curry, 1932 in two malarious areas of Sucre State, Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **88**:363-369, 1993b.
  22. Boulos M, Amato Neto V, Dutra AP, DiSanti SM, Shiroma M. Analise da frequência de recaídas de malaria por *Plasmodium vivax* em região não endêmica, São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. **33**:143-146, 1991.
  23. Bouma M, Dye C. Cycles of malaria associated with El Niño in Venezuela. *JAMA*. **278**:1772-1774, 1997.
  24. Bouma M, Poveda G, Rojas W, Chavasse D, Quiñones M, Cox J, Patz J. Predicting high-risk years for malaria in Colombia using parameters of El Niño Southern Oscillation. *Trop Med Int Health*. **2**:1122-1127, 1997.
  25. Bousema T, Youssef RM, Cook J, Cox J, Alegana VA, Amran J, Noor AM, Snow RW, Drakeley C. Serologic markers for detecting malaria in areas of low endemicity,

- Somalia, 2008. *Emerg Infect Dis.* **16**:392-399, 2010.
26. Branch OL, Casapia WM, Gamboa DV, Hernandez JN, Alava FF, Roncal N, Alvarez E, Perez EJ, Gotuzzo E. Clustered local transmission and asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria infections in a recently emerged, hypoendemic Peruvian Amazon community. *Malaria J.* **4**:27, 2005. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/4/1/27>. Consultado en enero 2010.
  27. Breman JG, Alilio MS, Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria: What's new, what's needed: a summary. *Am J Trop Med Hyg.* **71**:1-15, 2004.
  28. Bruce-Chwatt LJ. Essential Malariology. Second edition. Londres, Reino Unido: Heinemann Medical Books. 1986.
  29. Bruce-Chwatt LJ, Draper CC, Avramidis D, Kazantzoglou O. Seroepidemiological surveillance of disappearing malaria in Greece. *J Trop Med Hyg.* **78**:194-200, 1975.
  30. Bruce-Chwatt LJ, Draper CC, Konfortion P. Seroepidemiological evidence of eradication of malaria from Mauritius. *Lancet.* **2**:547-551, 1973.
  31. Butraporn P, Prasittisuk C, Krachaiklin S, Chareonjai P. Behaviors in self-prevention of malaria among mobile population in east Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* **26**:213-218, 1995.
  32. Butraporn P, Sornmani S, Hungsapruerk T. Social, behavioural, housing factors and their interactive effects associated with malaria occurrence in East Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* **17**:386-392, 1986.
  33. Cáceres JL. Estado Sucre: El éxito antimalárico de Venezuela en el año 2003. *Bol Mal Salud Amb.* **43**:51-55, 2004.
  34. Cáceres JL. Malaria antes y después de la cura radical masiva en el estado Sucre,

- Venezuela. *Bol Mal Salud Amb* **48**:83-90, 2008.
35. Cáceres JL, Pizzo N, Vela F, Pérez W, Rojas JG, Mora J, Sánchez E, Páez E, Butrón L, Rubio N, Maldonado A. Impacto de la cura radical masiva sobre la incidencia malárica del Estado Sucre, Venezuela. *Bol Mal Salud Amb*. **45**:27-36. 2005.
  36. Cáceres JL, Sojo-Milano M. Situación actual de la malaria en Venezuela. Simposio Malaria de las XXVII Jornadas Venezolanas de Microbiología “José Vicente Scorza”. Trujillo, 4-6 Noviembre. 2001.
  37. Cáceres R, Zimmerman R. ELISA en la detección de *Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti, 1890) en poblaciones naturales de *Anopheles aquasalis* Curry, 1932 en el Estado Sucre, Venezuela. En: Universidad Central de Venezuela y Universidad Simón Bolívar, eds. *Resúmenes del V Congreso Latinoamericano y XIII Venezolano de Entomología, Porlamar, Estado Nueva Esparta*, 4-8 Julio.pp.163-164, 1993.
  38. Camargo L, dal-Colletto G, Ferreira M, Gurgel S, Escobar A, Marques A, Krieger H, Camargo E, da-Silva L. Hypoendemic malaria in Rondonia (Brazil, western Amazon region): seasonal variation and risk groups in an urban locality. *Am J Trop Med Hyg*. **55**:32-38, 1996.
  39. Camargo L, Ferreira M, Krieger H, De-Camargo E, Da-Silva L. Unstable hypoendemic malaria in Rondonia (western Amazon region, Brazil): epidemic outbreaks and work-associated incidence in an agro-industrial rural settlement. *Am J Trop Med Hyg*. **51**:16-25, 1994.
  40. Carme B, Plassart H, Senga P Nzingoula S. Cerebral malaria in African children: socioeconomic risk factors in Brazzaville, Congo. *Am J Trop Med Hyg*. **50**:131-136, 1994.

41. Castilla R, Sawyer D. Malaria rates and fate: a socioeconomic study of malaria in Brazil. *Soc Sci Med.* **37**:1137-1145, 1993.
42. Castillo-Salgado C. Epidemiological risk stratification of malaria in the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **87**:115-120, 1992.
43. Centers for Disease Control and Prevention – CDC; Sidney Draggan (Topic editor). “Malaria” In: Encyclopaedia of Earth. Eds. Cutler J. Cleveland (Washington, D.C.: Environmental Information Coalition, National Council for Science and Environment. Disponible en: <http://www.eoearth.org/article/Malaria>. 2008.
44. CDC) - Global Health Website - Division of Parasitic Diseases. Malaria Diagnosis (U.S.)/Serology. Indirect Fluorescent Antibody Test. Disponible en: [http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/serology.html](http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/serology.html). 2010.
45. Cerutti CJ, Boulos M, Coutinho AF, Hatab Mdo C, Falqueto A, Rezende HR, Duarte AM, Collins W, Malafronte RS. Epidemiologic aspects of the malaria transmission cycle in an area of very low incidence in Brazil. *Malar J.* **19**:33, 2007. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/6/1/33>. Consultado en enero 2010.
46. Chotivanich K, Silamut K, Day NPJ. Laboratory diagnosis of malaria infection – A short review of methods. *N Z J Med Lab Sci.* **61**: 4-7, 2007.
47. Cohen S, Butcher GA. The immunologic response to *Plasmodium*. *Am J Trop Med Hyg.* **21**:713-721, 1972.
48. Coleman RE, Kumpitak C, Ponlawat A, Maneechai N, Phunkitchar V, Rachapaew N, Zollner G, Sattabongkot J. Infectivity of asymptomatic *Plasmodium*-infected human populations to *Anopheles dirus* mosquitoes in western Thailand. *J Med Entomol.* **41**:201-208, 2004.

49. Coleman RE, Maneechai N, Rachapaew N, Kumpitak C, Soyseng V, Miller RS, Thimasarn K, Sattabongkot J. Field evaluation of the ICT Malaria Pf/Pv immunochromatographic test for the detection of asymptomatic malaria in a *Plasmodium falciparum/vivax* endemic area in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* **66**: 379-383, 2002.
50. Collins WE, Jeffery GM. Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg.* **55**:243-249, 1996.
51. Collins W, Lunde M, Skinner J. Development of antibodies to *Plasmodium vivax* as measured by two different serological techniques. *Am J Trop Med Hyg.* **24**:412-416, 1975.
52. Collins WE, Skinner JC. The indirect fluorescent antibody test for malaria. *Am J Trop Med Hyg.* **21**:690-695, 1972.
53. Cook J, Reid H, Iavro J, Kuwahata M, Taleo G, Clements A, McCarthy J, Vallely A, Drakeley C. Using serological measures to monitor changes in malaria transmission in Vanuatu. *Malar J.* **16**:169-183, 2010.
54. Cornille-Brogger R, Mathews HM, Storey J, Ashkar TS, Brogger S, Molineaux L. Changing patterns in the humoral immune response to malaria before, during, and after the application of control measures: a longitudinal study in the West African savanna. *Bull World Health Organ.* **56**:579-600, 1978.
55. Corran P, Coleman P, Riley E, Drakeley C. Serology: a robust indicator of malaria transmission intensity? *Trends Parasitol.* **23**:575-582, 2007.
56. Corran PH, Cook J, Lynch C, Leendertse H, Manjurano A, Griffin J, Cox J, Abeku T, Bousema T, Ghani AC, Drakeley C, Riley E. Dried blood spots as a source of anti-

malarial antibodies for epidemiological studies. *Malar J.* **7**:195, 2008. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/7/1/195>. Consultado en enero 2010.

57. Cot M, Abel L, Roisin A, Barro D, Yada A, Carnevale P, Feingold J. Risk factors of malaria infection during pregnancy in Burkina Faso: suggestion of a genetic influence. *Am J Trop Med Hyg.* **48**:358-364, 1993.
58. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S, Rahman HA, Conway DJ, Singh B. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis.* **46**:165-171, 2008.
59. Curado I, Dos Santos MR, Duarte AM, Kirchgatter K, Stela BM, Aparecida BGE. Malaria epidemiology in low-endemicity areas of the Atlantic Forest in the Vale do Ribeira, São Paulo, Brazil. *Acta Trop.* **100**:54-62, 2006.
60. Danis-Lozano R, Rodríguez MH, Betanzos-Reyes AF, Hernández-Ávila JE, González-Cerón L, Méndez-Galván JF, Velásquez-Monroy OJ, Tapoia-Conyer R. Individual risk factors for *Plasmodium vivax* infection in the residual malaria transmission focus of Oaxaca, Mexico. *Salud Pública Mex.* **49**:199-209, 2007.
61. Danis-Lozano R, Rodríguez MH, González Cerón L y Hernández Ávila M. Risk factors for *Plasmodium vivax* infection in the Lacandon forest, southern Mexico. *Epidemiol Infect.* **122**:461-469, 1999.
62. Delgado N, Berti J, González D, González J, Amarista J. Estudio biosistemático y ecológico de *Anopheles aquasalis* (Diptera: Culicidae) y sus implicaciones para el control de la malaria en el estado Sucre: III-Control biológico y manejo integrado. *Bol Dir Malariol Saneam Amb.* **38**:47-62, 1998.
63. Delgado N, Grillet ME, Rangel Y, Navarro JC, Arrivillaga J, Molina D, Berti J, Rubio



- Y, Sojo-Milano M, Cáceres JL, Osborn F. Diseño de un sistema de vigilancia y control de la malaria en el contexto de la descentralización de los servicios de salud. Municipio Cajigal, Estado Sucre. Simposio Internacional de Malaria. Situación, avances y perspectivas. *Invest Clin.* **48**:15-16, 2007.
64. De Waal A. The ecology of health and disease in Ethiopia. *Popul Stud.* **44**:527-528, 1993.
65. Doolan DL, Dobaño C, Baird K. Acquired immunity to malaria. *Clin Microb Rev.* **22**:13-36, 2009.
66. Dowling MA, Shute GT. A comparative study of thick and thin blood films in the diagnosis of scanty malaria parasitaemia. *Bull World Health Organ.* **34**:249-267, 1966.
67. Drakeley CJ, Corran PH, Coleman PG, Tongren JE, McDonald SL, Carneiro I, Malima R, Lusingu J, Manjurano A, Nkya WM, Lemnge MM, Cox J, Reyburn H, Riley EM. Estimating medium- and long-term trends in malaria transmission by using serological markers of malaria exposure. *Proc Natl Acad Sci USA.* **102**:5108-5113, 2005.
68. Draper CC, Lelijveld JL, Matola YG, White GB. Malaria in the Pare area of Tanzania. IV. Malaria in the human population 11 years after the suspension of residual insecticide spraying, with special reference to the serological findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **66**:905-912, 1972.
69. Draper CC, Voller A, Carpenter, RG. The epidemiologic interpretation of serologic data in malaria. *Am J Trop Med Hyg.* **21**:696-703, 1972.
70. Druilhe P, Perignon JL. Mechanisms of defense against *P. falciparum* asexual blood

- stages in humans. *Immunol Lett.* **41**:115-120, 1994.
71. Dua VK, Sharma VP. *Plasmodium vivax* relapses after 5 days of primaquine treatment, in some industrial complexes of India. *Ann Trop Med Parasitol.* **95**:655-659, 2001.
  72. Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fernandes CJ. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of *vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* **65**:471-476, 2001.
  73. Duo-Quan W, Lin-Hua T, Zhen-Cheng G, Xiang Z, Man-Ni Y. Application of the indirect fluorescent antibody assay in the study of malaria infection in the Yangtze River Three Gorges Reservoir, China. *Malar J.* **8**:199, 2009. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/199>. Consultado en enero de 2010.
  74. el-Samani F, Willett W, Ware J. Nutritional and socio-demographic risk indicators of malaria in children under five: a cross-sectional study in an Sudanese rural community. *Am J Trop Med Hyg.* **90**:69-78, 1987.
  75. Figtree M, Lee R, Bain L, Kennedy T, Mackertich S, Urban M, Cheng Q, Hudson BJ. *Plasmodium knowlesi* in human, Indonesian Borneo. *Emerg Infect Dis.* **16**:672-674, 2010.
  76. Fleming G. Report on short-term consultant visit to Venezuelan Malaria Program. Pan American Health Organization. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela. Oficina de Salud Pública Internacional. 1986.
  77. Fleischer B. Editorial: 100 years ago: Giemsa's solution for staining of *Plasmodia*. *Trop Med Int Health.* **9**:755-756, 2004.
  78. Flores-Mendoza C, Cunha R, Rocha D, Lourenco-de-Oliveira R. Determinação das

- fontes alimentares de *Anopheles aquasalis* (Diptera:Culicidae) no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, pelo teste de precipitina. *Rev Saude Publica*. **30**:129-134, 1996.
79. Fungladda W, Butraporn P. Malaria-related social and behavioural risk factors in Thailand: a review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **23**:57-62, 1992.
80. Fungladda W, Sornmani S, Klongkamnuankarn K, Hungsapruerk T. Sociodemographic and behavioural factors associated with hospital malaria patients in Kanchanaburi, Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. **90**:233-237, 1987.
81. Gamage-Mendis A, Carter R, Mendis C, De-Zoysa A, Herath P, Mendis K. Clustering of malaria infections within an endemic population: risk of malaria associated with the type of housing construction. *Am J Trop Med Hyg*. **45**:77-85, 1991.
82. Gazin, P, Compaore M, Hutin Y, Molez J. Placental infections with *Plasmodium* in an endemic zone. Risk factors. *Bull Soc Pathol Exot*. **87**:97-100, 1994.
83. Giglioli G. Ecological change as a factor in renewed malaria transmission in an eradicated area. A localized outbreak of *A. aquasalis*-transmitted malaria on the Demerara River Estuary, British Guiana, in the fifteenth year of *A. darlingi* and malaria eradication. *Bull World Health Organ*. **29**:131-145, 1963.
84. Gilles H, Warrell, D. *Bruce-Chwatt's essential malariology*. Third edition. Boston: Little, Brown and Company. 1993.
85. Gillet P, Bosselaers K, Cnops L, Bottieau E, Van Esbroeck M, Jacobs J. Evaluation of the SD FK70 Malaria Ag *Plasmodium vivax* Rapid Diagnostic Test in a non-endemic setting. *Malar J*. **8**:129, 2009. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/129>. Consultado en enero 2010.
86. Gómez I, Alarcón L. La investigación de las endemias en Venezuela. Caso del

- dengue, malaria y leishmaniasis en el estado Sucre (Resultados preliminares). En: Retos de la investigación en Salud Pública hoy. Instituto de Altos Estudios de Salud Pública “Dr. Arnoldo Gabaldon”. Maracay, 2007.
87. Grillet M, Montañez H, Berti J. Estudio biosistemático y ecológico de *Anopheles aquasalis* y sus implicaciones para el control de la malaria en el estado Sucre: II- Ecología de sus criaderos. *Bol Dir Malariol Saneam Amb.* **38**:38-46, 1998.
  88. Gunawardena D, Wickremasinghe A, Muthuwatta L, Weerasingha S, Rajakaruna J, Senanayaka T, Kotta P, Attanayake N, Carter R, Mendis K. Malaria risk factors in an endemic region of Sri Lanka, and the impact and cost implications of risk factor-based interventions. *Am J Trop Med Hyg.* **58**:533-542, 1998.
  89. Guthmann JP, Hall AJ, Jaffar S, Palacios A, Lines J, Llanos-Cuentas A. Environmental risk factors for clinical malaria: a case-control study in the Grau region of Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **95**:577-583, 2001.
  90. Hay SI, Smith DL, Snow RW Measuring malaria endemicity from intense to interrupted transmission. *Lancet Infect Dis.* **8**:369-378, 2008.
  91. Hayes R, Marsh K, Snow R. Case-control studies of severe malaria. *J Trop Med Hyg.* **95**:157-166, 1992.
  92. Hewitt S, Kamal M, Muhammad N, Rowland M. An entomological investigation of the likely impact of cattle ownership on malaria in an Afghan refugee camp in the North West frontier Province of Pakistan. *Med Vet Entomol.* **8**:160-164, 1994.
  93. Hyma B, Ramesh A, Chakrapani K. Urban malaria control situation and environmental issues, Madras City, India. *Ecol Dis.* **2**:321-325, 1983.
  94. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICAS-INE. Censo general de población y

- vivienda, año 2001. 2003.
95. INE. Proyecciones de población estimadas por Municipios y Parroquias, al 30 de junio, 1990-2015. 2001a
  96. INE. Censo INE Pobreza por Ingreso o NBI. Disponible en: [www.ine.gov.ve/reportesocial/](http://www.ine.gov.ve/reportesocial/) INE XIII Censo General de Población y Vivienda 2001. 2001b.
  97. Jeffery GM, Warren McW, Collins WE, Lobel H. Application of the Indirect Fluorescent Antibody method in a study of malaria endemicity in Matto Grosso, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* **24**:402-411, 1975.
  98. Jonhnston SP, Pieniazek NJ, Xayavong MV, Slemenda SB, Wilkins PP, daSilva AJ. PCR as a confirmatory technique for laboratory diagnosis of malaria. *J Clinical Microb.* **44**:1087-1089, 2006.
  99. Kain KC, Brown AE, Mirabelli L, Webster HK. Detection of *Plasmodium vivax* by Polimerase Chain Reaction in a field study. *J Infect Dis.* **168**:1323-1326, 1993.
  100. Katsuragawa TH, Gil LHS, Tada MS, Silva AA, Costa JDN, Araujo MS, Escobar AL, Silva LHP. The dynamics of transmission and spatial distribution of malaria in riverside areas of Porto Velho, Rondonia, in the Amazon Region of Brazil. *PLoS ONE.* **5**:e9245, 2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821918/pdf/pone.0009245.pdf>. Consultado en octubre 2010.
  101. Kim TS, Kim HH, Lee SS, NaBK, Lin K, Cho SH, Kang YJ, Kim DK, Sohn Y, Kim H, Lee HW. Prevalence of *Plasmodium vivax* VK210 and VK247 subtype in Myanmar. *Malar J.* **9**:195, 2010. Disponible en:

<http://www.malariajournal.com/content/9/1/195>. Consultado en octubre 2010.

102. Kirnowordoyo S, Supalin B. Zooprophylaxis as a useful tool for control of *Anopheles aconitus* transmitted malaria in Central Java, Indonesia. *J Commun Dis.* **18**:90-94, 1986.
103. Kitchener SJ, Auliff AM, Rieckmann KH. Malaria in the Australian Defense Force during and after participation in the International Force in East Timor (INTERFET) *Med J Aust.* **173**:583-585, 2000.
104. Klein RE, Weller SC, Zeissig R, Richards F, Ruebush T. Knowledge, beliefs, and practices in relation to malaria transmission and vector control in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* **52**:383-388, 1995.
105. Klinkenberg E, McCall PJ, Wilson MD, Akoto AO, Amerasinghe FP, Bates I, Verhoeff FH, Barnish G, Donnelly MJ. Urban malaria and anaemia in children: a cross-sectional survey in two cities of Ghana. *Trop Med Int Health.* **11**:578-588, 2006.
106. Koram K, Bennett S, Adiamah J, Greenwood B. Socio-economic risk factors for malaria in a peri-urban area of The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **89**:146-150, 1995a.
107. Koram K, Bennett S, Adiamah J, Greenwood B. Socio-economic determinants are not major risk factors for severe malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **89**:151-154, 1995b.
108. Koram K. *Socioeconomic and environmental risk factors in severe malaria: a case-control study*. Unpublished PhD thesis. London School of Hygiene and Tropical Medicine. University of London. 1993.

109. Kumar R, Bharadwaj Y, Ansari MA, Razdan MA, Sharma VP. Immunofluorescence Test in the Seroepidemiology of malaria around Delhi. *Indian J Malariol.* **24**:119-124, 1987.
110. Lansang M, Belizario V, Bustos M, Saul A, Aguirre A. Risk factors for infection with malaria in a low endemic community in Bataan, the Philippines. *Acta Trop.* **63**:257-265, 1997.
111. Last, J. *Dictionary of Epidemiology*. Third edition. New York: Oxford University Press, Inc. 1995.
112. Lawpool Sri S, Chavez IF, Yimsamran S, Puangsa-art S, Thanyavanich N, Maneeboonyang W, Chaimungkun W, Singhasivanon P, Maguire JH, Hungerford L. The impact of human reservoir of malaria at a community-level on individual malaria occurrence in a low malaria transmission setting along the Thai-Myanmar border. *Malar J.* **9**:143, 2010. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/9/1/143>. Consultado en octubre 2010.
113. Leake D, Hii J. Observations of human behaviour influencing the use of insecticide-impregnated bednets to control malaria in Sabah, Malaysia. *Asia Pac J Public Health.* **7**:92-97, 1994.
114. Legesse Y, Tegegn A, Belachew T, Tushune K. Knowledge, attitude and practice about malaria transmission and its preventive measures among households in urban areas of Assosa Zone, Western Ethiopia. *Ethiop J Health Develop.* **21**:157-165, 2007.
115. Lim KJ, Park JW, Yeom JS, Lee YH, Oh JH, Sohn MJ, Bahk YY, Kim YS. Humoral responses against the C-terminal region of merozoite surface protein 1 can be remembered for more than 30 years in persons exposed to *Plasmodium vivax*.

- Parasitol Res.* **92**:384-389, 2004.
116. Lindsay S, Alonso P, Schellenberg J, Hemingway J, Thomas P, Shenton F, Greenwood B. A malaria control trial using insecticide-treated bednets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of The Gambia, West Africa. 3. Entomological characteristics of the study area. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **87**:19-23, 1993.
  117. Lindsay S, Birley M. Climate change and malaria transmission. *Ann Trop Med Parasitol.* **90**:573-588, 1996.
  118. Lindsay S, Snow R. The trouble with eaves: house entry by vectors of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **82**:645-646, 1988.
  119. Loyola-Elizondo. Seroepidemiología del paludismo. La seroepidemiología en México. *Publicación Técnica del INDRE.* **1**:77-95, 1991.
  120. Luchavez J, Espino F, Curameng P, Espina R, Bell D, Chiodini P, Nolder D, Sutherland C, Lee KS, Singh B. Human infections with *Plasmodium knowlesi*, the Philippines. *Emerg Infect Dis.* **14**:811-813, 2008.
  121. Luckner D, Lell B, Greve B, Lehman L, Schmidt-Ott R, Matousek P, Herbich K, Schmid D, Mba R, Kremsner P. No influence of socioeconomic factors on severe malarial anaemia, hyperparasitaemia or reinfection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **92**:478-481, 1998.
  122. Luxemburger C, Ricci F, Nosten F, Raimond D, Bathet S, White N. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **91**:256-262, 1997.
  123. Luxemburger C, Thwai K, White N, Webster H, Kyle D, Maelankirri L, Chongsuphajaisiddhi T, Nosten F. The epidemiology of malaria in a Karen population



- on the western border of Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **90**:105-111, 1996.
124. Maguire JD, Lederman ER, Barcus MJ, O'Meara WA, Jordon RG, Duong S, Muth S, Sismadi P, Bangs MJ, Prescott WR, Baird JK, Wongsrichanalai C. Production and validation of durable, high quality standardized malaria microscopy slides for teaching, testing and quality assurance during an era of declining diagnostic proficiency. *Malar J.* **5**:92, 2006. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/5/1/92>. Consultado en enero 2010.
125. Maiga A, Brinkmann A. Risk in a national malaria control programme in Mali: underdosage of antimalarials. *Trop Med Parasitol.* **38**:333-334, 1987.
126. Maldonado V, Finol H, Navarro J. *Anopheles aquasalis* eggs from two Venezuelan localities compared by scanning electron microscopy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **92**:487-491, 1997.
127. Marsh K. Immunology of human malaria. En: H.M.Gilles and D.A. Warrell *Bruce Chwatt's essential malariology*. Chapter 5. Third Edition. 60-77.1993.
128. Martens W, Niessen L, Rotmans J, Jetten T, McMichael A. Potential impact of global climate change on malaria risk. *Environ Health Perspect.* **103**:458-464, 1995.
129. Mason J. Patterns of *Plasmodium vivax* recurrences in a high incidence coastal area of El Salvador. *Am J Trop Med Hyg.* **24**:581-585, 1975.
130. McKenzie FE, Sirichaisinthop J, Miller RS, Gasser RA Jr, Wongsrichanalai C. Dependence of malaria detection and species diagnosis by microscopy on parasite density. *Am J Trop Med Hyg.* **69**:372-376, 2003.
131. Mehrizi AA, Zakeri S, Salmanian AH, Sanati MH, Djadid ND. IgG subclasses pattern and high-avidity antibody to the C-terminal region of merozoite surface protein 1 of

- Plasmodium vivax* in an unstable hypoendemic region in Iran. *Acta Trop.* **112**:1-7, 2009.
132. Miller L, Warrel D. Malaria En: *Tropical and Geographical Medicine*. Second edition: Warren, K., Mahmoud, A. pp. 345-364. 1990.
  133. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social/Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental/Dirección de Endemias Rurales-MSAS/DMSA/DER. Informe sobre las actividades y estado actual del Programa de Erradicación de la Malaria en Venezuela. Año 1974. 58p. 1975.
  134. MSAS/DMSA/DER. Informe sobre el Programa de Erradicación de la Malaria en Venezuela. Año 1970. 67p. 1971
  135. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Venezuela MSDS /Dirección General de Salud Ambiental. Alerta Epidemiológico. Año 11. Semana Epidemiológica No.52, 2004.
  136. Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela-MPPS-Coordinación de Malaria de la Dirección General de Salud Ambiental-Unidad de Estadísticas. Boletines epidemiológicos 2000-2010. 2010.
  137. Mlay R, Massawe S, Lindmark G, Nystrom L. Recognition of risk factors in pregnancy among women attending antenatal clinic at Mbagala, Dar es Salaam. *East Afr Med J.* **71**:562-566, 1994.
  138. Mmbando BP, Segeja MD, Msangeni HA, Sembuche SH, Ishengoma DS, Seth MD, Francis F, Rutta AS, Kamugisha ML, Lemnge MM. Epidemiology of malaria in an area prepared for clinical trials in Korogwe, northeastern Tanzania. *Malar J.* **8**:165, 2009. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/165>. Consultado en

enero 2010.

139. Molina D, Saume F, Bisset J, Hidalgo O, Castillo M, Anaya W, González J, Salas O, Barazarte H. Establecimiento de la línea de susceptibilidad de la fase adulta de *Anopheles* spp. a insecticidas químicos. En: Ministerio de Sanidad y Asistencia Social-MSAS/Consejo Nacional de Investigaciones Científicas-CONICIT ed., *V Jornadas Científicas "Doctor Arnoldo Gabaldon", Maracay, Estado Aragua, Venezuela* 1-3 Octubre pp.30-31. 1997.
140. Molineaux L. Essential parameters in seroepidemiological assessment. Epidemiological analysis of serological data. Merieux Foundation/World Health Organization Meeting on Immunological Methods in Malariology, Lyons, France, 9-12 September 1981.
141. Morais CG, Soares IS, Carvalho LH, Fontes CJF, Krettli AU, Braga EM. Antibodies to *Plasmodium vivax* apical membrane Antigen 1: persistence and correlation with malaria transmission intensity. *Am J Trop Med Hyg.* **75**:582-587, 2006.
142. Mouchet J, Blanchy S. Particularities and stratification of malaria in Madagascar. *Sante.* **5**:386-388, 1995.
143. Mouchet J, Blanchy S, Rakotonjanabelo A, Ranaivoson G, Rajaonarivelo E, Laventure S, Rosella M, Aknouche F. Epidemiological stratification of malaria in Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar.* **60**:50-59, 1993.
144. Murray CK, Bell D, Gasser RA, Wongsrichanalai C. Rapid diagnostic testing for malaria *Trop Med Intern Health.* **8**:876-883, 2003.
145. Mwangi TW, Mohammed M, Dayo H, Snow RW, Marsh K. Clinical algorithms for malaria diagnosis lack utility among people of different age groups. *Trop Med Int*

- Health*. **10**:530-536, 2005.
146. Najera JA, Hempel J. The burden of malaria. CTD/MAL/96.10th ed. Geneva: World Health Organization. 1996.
  147. Ng OT, Ooi EE, Lee CC, Lee PJ, Ng LC, Pei SW, Tu TM, Loh JP, Leo YS. Naturally acquired human *Plasmodium knowlesi* infection, Singapore. *Emerg Infect Dis*. **14**:814-816, 2008.
  148. Ng'andu N, Watts T, Wray J, Chela C, Zulu B. Some risk factors for transmission of malaria in a population where control measures were applied in Zambia. *East Afr Med J*. **66**:728-737, 1989.
  149. Njama D, Dorsey G, Guwatudde D, Kigonya K, Greenhouse B, Musisi S, Kanya MR. Urban malaria: primary caregivers' knowledge, attitudes, practices and predictors of malaria incidence in a cohort of Ugandan children. *Trop Med Int Health*. **8**:685-692, 2003
  150. Njama-Meya D, Clark TD, Nzarubara B, Staedke S, Kanya MR, Dorsey G. Treatment of malaria restricted to laboratory-confirmed cases: a prospective cohort study in Ugandan children. *Malar J*. **6**:7, 2007. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/6/1/7>. Consultado en enero 2009.
  151. Nwakanma DC, Gomez-Escobar N, Walther M, Crozier S, Dubovsky F, Malkin E, Locke E, Conway DJ. Quantitative detection of *Plasmodium falciparum* DNA in saliva, blood, and urine. *J Infect Dis*. **199**:1567-1574, 2009.
  152. Okell LC, Ghani A, Lyons E, Drakeley C. Submicroscopic *Plasmodium falciparum* infection in endemic population surveys: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. **200**:1509-1517, 2009.

153. O'Meara WP, Bejon P, Mwangi TW, Okiro EA, Peshu N, Snow RW, Newton C, Marsh K. Effect of a fall in malaria transmission on morbidity and mortality in Kilifi, Kenya. *Lancet*. **372**:1555-1562, 2008.
154. O'Meara WP, Collins WE, McKenzie FE. Parasite prevalence: A static measure of dynamic infections *Am J Trop Med Hyg*. **77**:246-249, 2007.
155. Ongore D, Kamunvi F, Knight R, Minawa A. A study of knowledge, attitudes and practices (KAP) of a rural community on malaria and the mosquito vector. *East Afr Med J*. **66**:79-89, 1989.
156. Organización Mundial de la Salud-OMS. Reseña del año 2006. WHO/DGO/2007. 2007.
157. Organización Panamericana de la Salud - OPS. Plan Estratégico Regional contra la Malaria en las Américas 2006-2010. Washington, D.C. OPS, 2006.
158. OPS/Escuela de Malariología y Saneamiento Ambiental "Dr Arnoldo Gabaldon"/Proyecto Control de Enfermedades Endémicas/Convenio OPS-EMSA-PCEE. Métodos de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Transmisibles. Manual del Estudiante.1999.
159. OPS/Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas. Documento adaptado por un grupo de expertos reunidos en Manaus, Brasil. 1 al 5 de marzo de 1998. [OPS/HCP/HCT/113/98]. Original:Inglés. 1998.
160. OPS/OMS. Diagnóstico de Malaria. Francisco López Antuñano y Gabriel Schmunis Editores. Publicación Científica No. 512. 1988.

161. Osborn F, Rubio-Palis Y, Herrera M, Figuera A, Moreno J. Caracterización ecoregional de los vectores de malaria en Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* **44**:77-92, 2004.
162. Osorio L, Todd J, Bradley D. Ausencia de malaria asintomática en escolares de Quibdó, Chocó. *Biomédica.* **24**:13-19, 2004.
163. Park JW, Moon SH, Yeom JS, Lim KJ, Sohn MJ, Jung WC, Cho YJ, Jeon KW, Ju W, Ki CS, Oh MD & Choe KW. Naturally acquired antibody response to the C-terminal region of merozoite surface protein 1 of *Plasmodium vivax* in Korea. *Clin Diag Lab Immunol.* **8**:14-20, 2001.
164. Park JW, Yoo SB, Oh JH, Yeom JS, Lee YH, Bahk YY, Kim YS, Lim KJ. Diagnosis of vivax malaria using an IgM capture ELISA is a sensitive method, even for low levels of parasitemia. *Parasitol Res.* **103**:625-631, 2008.
165. Patton MQ. How to use qualitative methods in evaluation. Program Evaluation Kit. Second Edition. Center for the study of Evaluation. University of California, Los Angeles. SAGE Publications. 176p. 1987.
166. Pérez HA. La malaria por *Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti, 1890) en los trópicos y los retos de la cura radical. *Interciencia.* **29**:490-495, 2004.
167. Pérez HA, Bolívar J. The feasibility of the filter paper collected blood for serodiagnosis of malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **84**:587-588, 1989.
168. Perkins MD, Bell DR. Working without a blindfold: the critical role of diagnostics in malaria control. *Malar J.* **7**:S5, 2008. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/7/S1/S5>. Consultado en enero 2009.
169. Perkins BA, Zucker JR, Otieno J, Jafari HS, Paxton L, Redd SC, Nahlen BL,

- Schwartz B, Oloo AJ, Olango C, Gove S, Campbell CC. Evaluation of an algorithm for integrated management of childhood illness in an area of Kenya with high malaria transmission. *Bull World Health Organ.* **75**:33-42, 1997.
170. Pineda F, Agudelo C. Percepciones, actitudes y prácticas en malaria en el Amazonas colombiano. *Rev Sal Pub Col.* **7**:339-348, 2005.
171. Pintos P. Informe parcial de la respuesta a los insecticidas de *Anopheles emilianus* en el Estado Sucre. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Dirección General Sectorial de Malariología y Saneamiento Ambiental. División de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas. Servicio de Entomología. 29pp. 1985.
172. Piñeros JG. Malaria y determinantes sociales de la salud: un nuevo marco heurístico desde la medicina social latinoamericana. *Biomédica.* **30**:178-187, 2010.
173. Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantra A, Clemens R, White, NJ. Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. *J Infect Dis.* **169**: 932-935, 1994.
174. Rachou R. Problemas relativos a la persistencia de la transmisión de la malaria. *Bol Oficina Sanit Panam.* **11**:1-25, 1961.
175. Rajagopalan P, Jambulingam P, Sabesan S. Population movement and malaria persistence in Rameswaram Island. *Soc Sci Med.* **22**:879-886, 1986.
176. Rajakaruna RS, Alifrangis M, Amerasinghe PH, Konradsen F. Pre-elimination stage of malaria in Sri Lanka: assessing the level of hidden parasites in the population. *Malar J.* **9**:25, 2010. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/9/1/25>. Consultado en enero 2010.
177. Randriantsimaniry D. Vector control in the epidemics of the Madagascar highlands.

- Sante*. **5**:392-396, 1995.
178. Rangel Y, Vele G, Chadee D, Berti J. Estudio biosistemático y ecológico de *Anopheles aquasalis* y sus implicaciones para el control de la malaria en el Estado Sucre. I Genética de Poblaciones. *Bol Dir Mal Saneam Am*. **38**:31-37, 1998.
  179. Ray K. Application of serology in epidemiology of malaria. *J Commun Dis*. **17**:44-48, 1985.
  180. Red Amazónica para la Vigilancia de las Drogas Antimaláricas (RAVREDA) de la Organización Panamericana de la Salud/Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, Unidad de Control de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, OPS/OMS; Center for Disease Control and Prevention & Iniciativa Amazónica contra la Malaria, IAM (AMI por Amazon Malaria Initiative) de USAID. Guía práctica para estudios in vivo de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas. [OPS/DPC/CD/240/03].Original:Español. 2003.
  181. Reuben R. Women and malaria-special risks and appropriate control strategy. *Soc Sci Med*. **37**:473-480, 1993.
  182. Reyburn H, Mbakilwa H, Mwangi R, Mwerinde O, Olomi R, Drakeley C, Whitty CJ. Rapid diagnostic tests compared with malaria microscopy for guiding outpatient treatment of febrile illness in Tanzania: randomised trial. *BMJ*. **334**:403, 2007. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/334/7590/403.full.pdf>. Consultado en enero 2009.
  183. Rodier G, Parra J, Kamil M, Chakib S, Cope S. Recurrence and emergence of infectious diseases in Djibouti city. *Bull World Health Organ*. **73**:755-759, 1995.



184. Rodríguez A. Knowledge and beliefs about malaria transmission and practices for vector control in Southern Mexico. *Salud Pública Mex.* **45**:110-116, 2003.
185. Rodríguez C, Rivera M, Rebaza H. Factores de riesgo para malaria por *Plasmodium vivax* en una población rural de Trujillo, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* **24**:35-39, 2007.
186. Rodríguez-Ulloa CC, Rivera-Jacinto MA. Características de vivienda como factores de riesgo para malaria en un área endémica del Perú. *Salud Universidad Industrial de Santander.* **40**:197-203, 2008.
187. Rodolfo H, DeDonato M, Mora R, González L, Contreras CE. Comparison of the diagnosis of malaria by microscopy, immunochromatography and PCR in endemic areas of Venezuela. *Braz J Med Biol Res.* **40**:535-543, 2007.
188. Roshanravan B, Kari E, Gilman RH, Cabrera L, Lee E, Metcalfe J, Calderon M, Lescano AG, Montenegro SH, Calampa C, Vinetz JM. Endemic malaria in the Peruvian Amazon Region of Iquitos. *Am J Trop Med Hyg.* **69**:45-52, 2003.
189. Ruebush T, Weller SC, Klein R. Knowledge and beliefs about malaria on the Pacific Coast al Plain of Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* **46**:451-459, 1992.
190. Sabbatani S, Fiorino S, Manfredi R. Malaria due to *Plasmodium knowlesi* in South-Eastern Asia and America. May imported cases represent a health care alert?: *Plasmodium knowlesi* as the fifth malaria parasite. *AVFT.* **28**:48-50, 2009.
191. Satoguina J, Walther B, Drakeley C, Nwakanma D, Oriero EC, Correa S, Corran P, Conway DJ, Walther M. Comparison of surveillance methods applied to a situation of low malaria prevalence at rural sites in The Gambia and Guinea Bissau. *Malar J.* **8**:274, 2009. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/274>.

Consultado en enero 2010.

192. Sáez-Sáez V, Martínez J, Rubio-Palis Y, Delgado L. Evaluación semanal de la relación malaria, precipitación y temperatura del área en la Península de Paria, estado Sucre, Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* **48**:177-189, 2007.
193. Sawyer D. Malaria in the Amazon frontier: economic and social aspects of transmission and control. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* **17**:342-345, 1986.
194. Service M. Agricultural development and arthropod-borne diseases: a review. Desenvolvimento agrícola e doenças veiculadas por artrópodes: Revisão. *Rev Saude Publica, São Paulo.* **25**:165-178, 1991.
195. Schneider P, Bousema JT, Gouagna LC, Otieno S, Vegte-Bolmer M van de, Omar SA, Sauerwein RW. Submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocyte densities frequently result in mosquito infection. *Am J Trop Med Hyg.* **76**:470-474, 2007.
196. Schoneberg I, Apitzsch L, Rasch G. Malaria incidence and mortality in Germany 1993-1997. *Gesundheitswesen.* **60**:755-761, 1998.
197. Schultz G. Animal influence on human biting rates at a malarious site in Palawan, Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* **20**:49-53, 1989.
198. Sevilla-Casas E. Human mobility and malaria risk in the Naya river basin of Colombia. *Soc Sci Med.* **37**:1155-1167, 1993.
199. She RC, Rawlins ML, Mohl R, Perkins SL, Hill HR, Litwin CM. Comparison of Immunofluorescence Antibody Testing and Two Enzyme Immunoassays in the Serologic Diagnosis of Malaria. *J Travel Med.* **14**:105-111, 2007.
200. Shekalaghe S, Alifrangis M, Mwanziva C, Enevold A, Mwakalinga S, Mkali H,

- Kavishe R, Manjurano A, Saverwein R, Drakeley C, Bousema T. Low density parasitaemia, red blood cell polymorphisms and Plasmodium falciparum specific immune responses in a low endemic area in northern Tanzania. *BMC Infect Dis.* **9**:69, 2009. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/69>. Consultado en julio 2009.
201. Singhanetra-Renard A. Population movement, socioeconomic behaviour and the transmission of malaria in Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Hyg.* **17**:396-405, 1986.
202. Singer B, Sawyer D. Perceived malaria illness reports in mobile populations. *Health Policy Plan.* **7**:40-45, 1992.
203. Smith P, Morrow R. Editores. *Field trials of health interventions in developing countries: a toolbox*. Second edition. London and Basingstoke: Macmillan Education LTD. 1996.
204. Snounou G, Viriykosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, doRosario VE, Thaithong S, Brown KN. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol.* **61**:315-320, 1993.
205. Snow R, Peshu N, Forster D, Bomu G, Mitsanze E, Ngumbao E, Chisengwa R, Schellenberg J, Hayes R, Newbold C, Marsh K. Environmental and entomological risk factors for the development of clinical malaria among children on the Kenyan coast. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **92**:381-385, 1998.
206. Soe S, Theisen M, Roussilhon C, Aye KS, Druilhe P. Association between protection against clinical malaria and antibodies to merozoite surface antigens in an area of hyperendemicity in Myanmar: complementarity between responses to merozoite

- surface protein 3 and the 220-kilodalton glutamate-rich protein. *Infect Immun.* **72**:247-252, 2004.
207. Sojo-Milano M, Cáceres JL, Lugo S, Sarmiento L, Araujo R, Acero Y, Villegas C, Briceño A, Domínguez D, Ledesma M. Brote de malaria inducida en Sala de Hospitalización de Pediatría. Hospital José G. Hernández, Trujillo, Venezuela, 2006. *Bol Mal Salud Amb.* **47**:159-167, 2007a.
208. Sojo-Milano M, Cáceres JL, Pizzo NN, Sojo-Milano E, León L, Rubio-Pulgar N. Taller TODOS SOMOS UNO para Construir un Sistema Comunitario de Vigilancia en Salud. Modelo: Paludismo. Municipio Cajigal. FUNINVEST, Municipio Sanitario Cajigal y Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela. 30 pp. 2007b.
209. Sojo-Milano M, Cáceres JL, Sojo-Milano E. Valoración de la calidad del diagnóstico malárico. Red de Vigilancia, Municipio Cajigal, Estado Sucre, Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* **48**:153-160, 2008.
210. Sornmani S. Current knowledge of risk behaviour and risk factors in malaria in southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* **23**:6-8, 1992.
211. Sornmani S, Butraporn P, Fungladda W, Okanurak K, Dissapongsa S. Migration and disease problems: a study of pattern of migration in an endemic area of malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* **14**:64-68, 1983.
212. Sota T, Mogi M. Effectiveness of zooprophyllaxis in malaria control: a theoretical inquiry, with a model for mosquito populations with two bloodmeal hosts. *Med Vet Entomol.* **3**:337-345, 1989.
213. Souza-Silva FA, da Silva-Nunes M, Sanchez BA, Ceravolo IP, Malafronte RS, Brito CF, Ferreira MU, Carvalho LH. Naturally acquired antibodies to *Plasmodium vivax*

- Duffy binding protein (DBP) in Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* **82**:185-193, 2010.
214. Squarcione S, Majoori G, Sabatinelli G, Forte A. The malaria risk: the situation in 1990. *G Ital Med Lav.* **13**:77-79, 1991.
215. Steenkeste N, Incardona S, Chy S, Duval L, Ekala MT, Lim P, Hewitt S, Sochantha T, Socheat D, Rogier C, Mercereau-Puijalon O, Fandeur T, Ariey F. Towards high-throughput molecular detection of Plasmodium: new approaches and molecular markers. *Malar J.* **8**:86, 2009. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/86>. Consultado en julio 2009.
216. Stewart L, Gosling R, Griffin J, Gesase S, Campo J, Hashim R, Masika P, Mosha J, Bousema T, Shekalaghe S, Cook J, Corran P, Ghani A, Riley EM, Drakeley C. Rapid assessment of malaria transmission using age-specific sero-conversion rates. *PLoS ONE.* **4**:e6083, 2009. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698122/pdf/pone.0006083.pdf>. Consultado en enero 2010.
217. Suarez-Mutis MC, Cuervo P, Leoratti FMS, Moraes-Avila SL, Ferreira AW, Fernandez O, Coura JR. Cross sectional study reveals a high percentage of asymptomatic *Plasmodium vivax* infection in the Amazon Rio Negro Área, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* **49**:159-164, 2007.
218. Sucre A. Situación de la Malaria y Dificultades del Programa de Erradicación de la Malaria en Venezuela. En: XIII Congreso Latinoamericano de Microbiología, VI Congreso Venezolano de Microbiología “Dr. José Gregorio Hernández”. Caracas, Venezuela, Noviembre 5-9. 10pp. 1996

219. Sulzer AJ, Wilson M, Hall EC. Indirect Fluorescent Antibody Test for parasitic diseases. An evaluation of s thick-smear antigen in the IFA test for malaria antibodies. *Am J Trop Med Hyg.* **18**:199-205, 1969.
220. Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. Malaria Diagnosis: A Brief Review. *Korean J Parasitol.* **47**:93-102, 2009.
221. ter-Kuile F, Luxemburger C, Nosten F, Thwai K, Chongsuphajaisiddhi T, White, N. Predictors of mefloquine treatment failure: a prospective study of 1590 patients with uncomplicated *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **89**:660-664, 1995.
222. Thompson R, Begtrup K, Cuamba N, Dgedge M, Mendis C, Gamage-Mendis A, Enosse S, Barreto J, Sinden R, Hogg B. The Matola malaria project: a temporal and spatial study of malaria transmission and disease in a suburban area of Maputo, Mozambique. *Am J Trop Med Hyg.* **57**:550-559, 1997.
223. Trape JF. Rapid evaluation of malaria parasite density and standardization of thick smear examination for epidemiological investigations. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **79**:181-184, 1985.
224. Trape J, Pison G, Preziosi M, Enel C, Desgres-du-Lou A, Delaunay V, Samb B, Lagarde E, Molez J, Simondon F. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C R Acad Sci III.* **321**:689-697, 1998.
225. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública. Métodos cualitativos. Publicación Científica y Técnica No.614. Washington D.C. OPS, 2006.
226. UNICEF. Condiciones de vida: la pobreza en Venezuela. pp.131-145. Capítulo 7. Disponible en: <http://www.unicef.org/venezuela/spanish/Cap7.pdf>. Consultado en septiembre 2008. s/f.

227. Van den Eede P, Van HN, Van Overmeir C, Vythilingam I, Duc TN, Hung LX, Manh HN, Anné J, D'Alessandro U, Erhart A. Human *Plasmodium knowlesi* infections in young children in central Vietnam. *Malar J.* **8**:249. 2009. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/249>. Consultado en enero 2010.
228. van-der-Hoek W, Konradsen F, Dijkstra D, Amerasinghe P, Amerasinghe F. Risk factors for malaria: a microepidemiological study in a village in Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **92**:265-269, 1998.
229. Velásquez, A. *Estudio de factores de riesgo socioeconómico de la malaria que favorecen el contacto hombre-vector mediante la determinación de anticuerpos antimaláricos. Localidad de Nurucual, Municipio Santa Fe, Estado Sucre, Venezuela, 1991-1992.* Tesis para optar al grado de Magister en Malariología y Saneamiento Ambiental. Biblioteca de la Escuela de Malariología y Saneamiento Ambiental “Dr. Arnoldo Gabaldon”. 1993.
230. Velásquez A, Pérez H. Estudio de factores socio-económicos de riesgo que favorecen el contacto hombre-vector en Nurucual, Estado Sucre. *Fermentum*, **3**:8-28, 1994.
231. Villalobos-Salcedo JM, Tada MS, Kimura E, Menezes MJ, Pereira-da-Silva LH. In vivo sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondônia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. *Ann Trop Med Parasitol.* **94**:749-58, 2000.
232. Viloría L, Rattia J, Vaccari E. Estudio socio-epidemiológico de la malaria en el área oriental de Venezuela. *Bol Dir Mal Saneam Amb.* **37**:91-96, 1999.
233. Ventosilla P, Torres E, Harman L, Saavedra K, Mormontoy W, Merello J, Infante B, Chauca J. Knowledge, attitudes and practice in malaria and dengue control in the

- communities of Salitral, Querecotillo, department of Piura.. *Mosaico Cient.* **2**:65-69, 2005.
234. Voller A. The detection and measurement of malarial antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **65**:111-124, 1971.
235. Voller A, Bruce-Chwatt LJ: Serological malaria surveys in Nigeria. *Bull World Health Organ.* **39**:883-897, 1968.
236. Voller A, Cornille-Brogger R, Storey J, Molineaux L. A longitudinal study of *Plasmodium falciparum* malaria in the West African savannah using the ELISA technique. *Bull World Health Organ.* **58**:429-438, 1980.
237. Weber MW, Mulholland EK, Jaffar S, Troedsson H, Gove S, Greenwood BM. Evaluation of an algorithm for the integrated management of childhood illness in an area with seasonal malaria in The Gambia. *Bull World Health Organ.* **75**:25-32, 1997.
238. Welch SG, McGregor IA, Williams K. The Duffy blood group and malaria prevalence in Gambian West Africans. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **71**:295-296, 1977.
239. Wernsdorfer G, Wernsdorfer W. Social and economic aspects of malaria and its control. In: W. Wernsdorfer and I. McGregor, eds. *Malaria Principles and Practice of Malariology*. Vol. 2. Edinburgh: Churchill-Livingstone, pp.1421-1471. 1988.
240. White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends Parasitol.* **18**:458-464, 2002
241. World Health Organization-WHO. Malaria Rapid Diagnostic Test Performance: Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 2 (2009). Manila, Philippines. 2009.
242. WHO. Malaria Action Programme. Malaria diagnosis: Memorandum from a WHO



- meeting. *Bull World Health Organ.* pp.575-94, 1988.
243. WHO. Basic Malaria Microscopy. WHO Press, Geneva. 1991.
  244. WHO. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Geneva. WHO/CDS/CSR/RMB. 2003.
  245. WHO. The use of malaria diagnostic tests. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific (WPRO). 2004.
  246. WHO. Roll Back Malaria, UNICEF. *World Malaria Report.* 82 pp. 2005.
  247. WHO, UNICEF. World Malaria Report 2005. WHO/HTM/MAL/2005.1102. 2005.
  248. WHO. WHO guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108. Geneva: WHO Press. 2006.
  249. WHO. WHO Malaria Report 2008. 2008a.
  250. WHO. Global malaria control and elimination: report of a technical review. WHO Press, Geneva. 2008b.
  251. WHO. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. WHO Press. Geneva. 2009.
  252. Williams GS, Mweya C, Stewart L, Mtove G, Reyburn H, Cook J, Corran PH, Riley EM, Drakeley CJ. Immunophoretic rapid diagnostic tests as a source of immunoglobulins for estimating malaria sero-prevalence and transmission intensity. *Malar J.* **8**:168, 2009. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/168>. Consultado en enero 2010.
  253. Winch P, Makemba A, Kamazima S, Lwihula G, Lubega P, Minjas J, Shiff C. Seasonal variation in the perceived risk of malaria: implications for the promotion of insecticide-impregnated bed nets. *Soc Sci Med.* **39**:63-75, 1994.

254. Wipasa J, Suphavilai C, Okell LC, Cook J, Corran PH, Thaikla K, Liewsaree W, Riley EM, Hafalla JC. Long-lived antibody and B Cell memory responses to the human malaria parasites, *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. *PLoS Pathog.* **6**: e1000770, 2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824751/pdf/ppat.1000770.pdf>. Consultado en marzo 2010.
255. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and Rapid Diagnostic Test (RDT). *Am J Trop Med Hyg.* **77**:119-127, 2007.
256. Yeneneh H, Gyorkos T, Joseph L, Pickering J, Tedla S. Antimalarial drug utilization by women in Ethiopia: a knowledge-attitudes-practice study. *Bull World Health Organ.* **71**:763-772, 1993.
257. Zerpa N, Pabón R, Wide A, Gavidia M, Medina M, Cáceres JL, Capaldo J, Baker M, Noya O. Evaluation of the OptiMAL® test for diagnosis of malaria in Venezuela. *Inv Clin.* **49**:93-101. 2008.
258. Zimmerman, R. Ecology of malaria vectors in the Americas and future direction. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **87**:371-383, 1992.
259. Zoller T, Naucke TJ, May J, Hoffmeister B, Flick H, Williams CJ, Frank C, Bergmann F, Suttorp N, Mockenhaupt FP. Malaria transmission in non-endemic areas: case report, review of the literature and implications for public health management *Malar J.* **8**:71, 2009.
260. Zucker, J. Changing patterns of autochthonous malaria transmission in the United States: a review of recent outbreaks. *Emerg Infect Dis.* **2**:37-43, 1996.

**RASGOS CURRICULARES  
DE LA AUTORA**

**RASGOS CURRICULARES DE LA AUTORA  
PUBLICACIONES Y ACTIVIDADES TÉCNICO-CIENTÍFICAS Y ACADÉMICAS  
RELACIONADOS CON EL TEMA DE TESIS**

PUBLICACIONES

PRESENTACIONES EN CONGRESOS

RESUMENES Y PONENCIAS EN OTROS EVENTOS

MONOGRAFÍAS

CARGOS DESEMPEÑADOS Y EXPERIENCIA PROFESIONAL

ASISTENCIA Y PARTICIPACIÓN EN REUNIONES TÉCNICAS

CONSULTORÍAS

PROMOCIÓN Y FOMENTO CIENTÍFICO

DISTINCIONES, RECONOCIMIENTOS, PREMIOS

PARTICIPACIÓN EN EVENTOS-FORMACIÓN CONTÍNUA

**PUBLICACIONES**

---

(RESULTADOS DE LA TESIS):

**Sojo-Milano, M,** Cáceres, JL, Pizzo N. *Prevalencia y factores asociados a infección por malaria. Municipio Cajigal, Estado Sucre, Venezuela, año 2004.* Revista Comunidad y Salud de la Universidad de Carabobo. 7(1):38-45, 2009.

**Sojo-Milano, M,** Cáceres, JL, Sojo-Milano, E, Rondón, L, González, C, Rubio, N. *Conocimientos, prácticas y percepciones sobre malaria en la parroquia Yaguaraparo, estado Sucre, Venezuela, 2004.* Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 48(1):61-71, 2008.

**Sojo-Milano, M,** Cáceres, JL, Pizzo N, Rojas, J, Maldonado, A, Rubio-Pulgar, N, Campos, E, Terán, E, Pérez, A. *Malaria recurrente a Plasmodium vivax. Municipio Cajigal, Estado Sucre, Venezuela.* Revista Biomédica. 19(1):3-15, 2008.

(OTROS TRABAJOS, CON MALARIA COMO TEMA):

- **Sojo-Milano, M,** Molero B, Blanco E, Grande T. *Conocimientos, prácticas y percepciones sobre malaria en pobladores Yukpa, frontera del estado Zulia, Venezuela.* Revista de Ciencias Sociales de la Universidad del Zulia (*En revisión*).
- **Sojo-Milano, M,** Blanco, E, Molero, B, Grande, T, Padrón E. *Conocimientos y prácticas sobre malaria en una población fronteriza Barí, estado Zulia, Venezuela, 2007.* Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 49(2):209-221, 2009.
- **Sojo-Milano, M,** Grande-Montalvo, T. *Epidemiología de Casos Repetidores de Malaria en Amazonas, Venezuela.* Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 49(1):73-89, 2009.

- **Sojo-Milano, M**, Cáceres, JL, Sojo-Milano, E. *Valoración de la Calidad del Diagnóstico Malárico. Red de Vigilancia, Municipio Cajigal, Estado Sucre, Venezuela.* Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 48(2):153-160, 2008.
- **Sojo-Milano, M**, Cáceres, JL, Lugo, S, Sarmiento, L, Araujo, R, Acero, Y, Villegas C, Briceño, A, Domínguez D, Ledesma M *Brote de Malaria Inducida en Sala de Hospitalización de Pediatría. Hospital José G. Hernández, Trujillo, Venezuela, 2006.* Boletín de Malariología y Salud Ambiental. Volumen 47(2):159-167, 2007
- Benítez J, Rodríguez A, **Sojo M**, Lobo H, Villegas C, Oviedo L, Brown E. *Descripción de un brote epidémico de malaria de altura en un área originalmente sin malaria del Estado Trujillo, Venezuela.* Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 45(2): 93-99, 2004.
- Rojas-Urdaneta J, **Sojo-Milano M**, Mazzarri-Pelossa M, Soca D L, García-Ávila I. *Susceptibilidad de Anopheles nuneztovari Gabaldon y Aedes aegypti a la infección con Romanomermis iyengari Welch (Rhabditida:Mermitidae).* Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia Investigación Clínica 43(4):229-316, 2002.
- Rojas J, **Sojo-Milano M**, García-Ávila I. *Estudios sobre formas preadultas y adultas de Anopheles nuneztovari (Diptera:Culicidae) Gabaldon,1940, en el área originalmente malárica del Estado Mérida, Venezuela.* Revista Cubana de Medicina Tropical, del Instituto Pedro Kouri. 54(2), 2002.
- Rojas J, Mazzarri M, **Sojo M**, García-Ávila I. *Evaluación de la efectividad de Bacillus sphaericus cepa 2362 sobre larvas de Anopheles nuneztovari, Mérida, Venezuela.* Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia Investigación Clínica 42(2):131-146, 2001.

## **PARTICIPACION EN EVENTOS CIENTIFICOS** **CONGRESOS**

---

(RESULTADOS DE LA TESIS):

**Sojo-Milano M**, Pérez-Rodríguez A, Urdaneta-Márquez L, Cáceres JL, Pérez H, Pizzo NN (2010). *Alta prevalencia de infección asintomática a Plasmodium vivax en un área mesoendémica, Parroquia Yaguaraparo, Sucre, Venezuela oriental.* VII Congreso Peruano de Parasitología. 29-31 Octubre. Lima, Perú. Octubre.

**Sojo-Milano M**, Pérez-Rodríguez A, Cáceres JL, Pérez H, Colman L. (2009). *Seroprevalencia de malaria en Yaguaraparo, Estado Sucre, foco oriental de Venezuela.* Póster. Congreso 70 Aniversario del IPK. VII Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología. IV Congreso Nacional de Medicina Tropical. La Habana, Cuba. Junio.

(OTROS TRABAJOS, CON MALARIA COMO TEMA):

- **Sojo-Milano M**, Molero B, Blanco E, Grande-Montalvo T, Sojo-Milano E, González R, Rodríguez-Morales A. (2010). *Conocimientos, prácticas y percepciones sobre malaria en pobladores Yukpa, frontera del estado Zulia, Venezuela.* Congreso Peruano de Parasitología. 29-31 de Octubre. Lima, Perú.
- **Sojo Milano, M.** (2004). *Situación Actual de la Malaria en Venezuela.* 54 Convención de AsoVac. Valencia, Estado Carabobo. 5º.Congreso de Investigación de la Universidad de Carabobo. Valencia, Estado Carabobo. Noviembre.
- **Sojo Milano, M.** (2004). *Pauta Terapéutica Antimalárica Venezolana.* 54 Convención de AsoVac. Valencia, Estado Carabobo. 5º.Congreso de Investigación de la Universidad de Carabobo. Noviembre

- Tami A, Adagu IS, **Sojo-Milano MV**, Grundmann H, Warhurst DC. (2000). *Plasmodium falciparum multi-drug resistant strains are highly prevalent in the Venezuelan Amazon. Implications for malaria control*. XVth International Congress for Tropical Medicine & Malaria. Cartagena de Indias, Colombia. Agosto 20-25. Abstracts Volume 2, p.55.
- Tami A, Quigley M, **Sojo-Milano, MV**, Webber R, Campos E, Warhurst DC. (2000). *Malaria has a different impact on two sympatric ethnic groups of the Venezuelan Amazon*. XVth International Congress for Tropical Medicine & Malaria. Cartagena de Indias, Colombia. Agosto 20-25. Abstracts Volume 2, p.147.
- Tami A, Grundmann H, **Sojo MV**, Cavanagh DR, McBride JS, Warhurst DC. (1998). *Plasmodium falciparum displays restricted genetic and antigenic diversity among indigenous populations of the Venezuelan Amazon*. 2nd European Congress on Tropical Medicine. 4th Residential Meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Simposio Protozoan Molecular/Cell Biology. Liverpool, Reino Unido, Septiembre 14 al 18.
- **Sojo M**, Pizzo N, Urdaneta L, Carrillo S, Perdomo A, Farías J, Rojas J, Polo H, Moreno J, Bastardo B. (1993). Ponente del tema *Estudio de algunas características ecoepidemiológicas de Anopheles aquasalis en el área centro-oriental del Estado Sucre. Municipio Tavera Acosta. Venezuela 1992*. V Congreso Latinoamericano y XIII Venezolano de Entomología. Libro de Resúmenes: Pág. 176. Porlamar, Estado Nueva-Esparta, Venezuela. Julio 4 al 8.

## RESUMENES Y PONENCIAS

---

### (RESULTADOS DE LA TESIS)

**Sojo Milano M**, Pérez-Rodríguez A, Cáceres JL, Pérez H, Colman L, Urdaneta-Márquez L, Chiarello A, Escobar F (2009). Trabajo Libre Modalidad Póster titulado “*Seroprevalencia de malaria en la Parroquia Yaguaraparo, Sucre, Región endémica del oriente de Venezuela*”. XXVIII Jornadas de Parasitología José Witremundo Torrealba. A los 100 años del Descubrimiento de la Enfermedad de Chagas. Sanare, estado Lara, 4 de julio.

**Sojo-Milano M**, Cáceres, JL, Sojo-Milano E, Rondón L, González C, Rubio-Pulgar N (2007). Trabajo Libre Modalidad Póster titulado “*Conocimientos, Prácticas y Percepciones sobre Malaria, Parroquia Yaguaraparo, estado Sucre, Venezuela 2004*”. XIV Jornadas Científicas “Dr. Arnoldo Gabaldon”. Maracay, Venezuela, 10 al 14 de diciembre.

**Sojo-Milano M**, Maldonado A, Rubio-Pulgar N, Campos E, Terán E, Cáceres JL, Pizzo N, Rojas J, Pérez-Rodríguez, A (2007). “*Malaria recurrente a Plasmodium vivax. Municipio Cajigal, estado Sucre, Venezuela. 2004-2005*”. Ponencia presentada en el Simposio Internacional de Malaria. Situación, Avances y Perspectivas, celebrado en Caracas, Universidad Simón Bolívar, del 16 al 19 de julio de 2007. Patrocinada además por FONACIT, RELAB y la Organización Panamericana de la Salud. Resúmenes recopilados en la Revista Investigación Clínica 48 (Suplemento 1): 19-20.

### (OTROS TRABAJOS, CON MALARIA COMO TEMA):

- **Sojo Milano, M** (2009). Miembro de la Mesa Redonda de Malaria. Ponencia “Malaria en Venezuela frente a las iniciativas actuales: del Control a la Eliminación”. XVI Jornadas Científicas “Dr. Arnoldo Gabaldon”. Maracay, Venezuela, 7 al 11 de Diciembre.
- **Sojo-Milano, M**, Grande T, Perdomo A, Padrón E, Medina B, Simancas M. (2007). Trabajo Libre Modalidad Póster titulado “*Epidemiología de casos repetidores de Malaria en Amazonas, Venezuela*”.

2007". XIV Jornadas Científicas "Dr. Arnoldo Gabaldon". Maracay, Venezuela, 10 al 14 de diciembre.

- **Sojo-Milano M**, Cáceres JL, Sojo-Milano E. (2007). Trabajo Libre Modalidad Poster titulado "*Valoración de la calidad del diagnóstico malárico en el municipio Cajigal*". Jornadas Científicas "Dr. Arnoldo Gabaldon". Maracay, Venezuela, 10 al 14 de diciembre.
- Delgado N, Grillet ME, Rangel Y, Navarro JC, Arrivillaga J, Molina D, Berti J, Rubio Y, **Sojo-Milano M**, Cáceres JL, Osborn F. (2007). Diseño de un sistema de Vigilancia y Control de la Malaria en el contexto de la descentralización de los Servicios de Salud, Municipio Cajigal, estado Sucre. Ponencia presentada por la Dra. Delgado, en representación del Grupo de Investigación en Malaria (GIM) en el Simposio Internacional de Malaria. Situación, Avances y Perspectivas, celebrado en Caracas, Universidad Simón Bolívar, del 16 al 19 de julio de 2007. Patrocinada además por FONACIT, RELAB y la Organización Panamericana de la Salud. Resúmenes recopilados en la Revista Investigación Clínica 48 (Suplemento 1): 19-20.
- **Sojo Milano M**. (2006). Disertación sobre el tema *El Sistema de Vigilancia-Programa Nacional de Control de la Malaria: La Encuesta Malárica*. Reunión Conjunta de Directores de Salud Ambiental y Jefes de Servicio de Endemias Rurales. Maracay, 26 y 27 de octubre. Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio de Salud.
- **Sojo Milano M**. (2005). Ponencia *Programa de Control de la Malaria en Venezuela*, durante la Reunión Técnica de Malaria. Caracas, 3 y 4 de noviembre. Ministerio de Salud de Venezuela, Organización Panamericana de la Salud y Ministerio de Ciencia y Tecnología.
- Tami A, **Sojo-Milano M**, Muñoz, MdC, Grundmann H, Hahn A, Campos E, Bernardo Ñ, Silva, J, Silva L. (2005). *Risk and Vulnerability in the Venezuelan Amazon: a need for multidisciplinary*. 4<sup>th</sup> Uniting Streams Symposium: "Health in Transition". Wageningen International Conference Centre, 9<sup>th</sup> June.
- **Sojo Milano M**, García P. (2004). *Impacto Sanitario por la Apertura Minera. Malaria y Minería. Situación Actual en Venezuela*. Mesa Salud, Ambiente y Desarrollo del II Simposio Ambiente y Desarrollo. Jornadas Investigación de la Facultad de Ingeniería JIFI 2004-UCV. 29 de noviembre al 3 de diciembre. Universidad Central de Venezuela.
- Cáceres JL, **Sojo Milano M**. (2001). *Situación actual de la malaria en Venezuela*. XXVII Jornadas Venezolanas de Microbiología "Dr. José Vicente Scorza". Conferencia presentada dentro del Simposio MALARIA. Trujillo, Estado Trujillo, Venezuela, 4 al 6 de noviembre.
- **Sojo Milano M**, García P, Rojas J, Cáceres JL. (2001). *Persistencia de la malaria en el Estado Sucre: ¿Reintroducción o Reemergencia? Análisis epidemiológico del período 1950-2000*. IV Jornadas de Divulgación Científica "Dr. Witremundo Torrealba". Maracay, Estado Aragua. Venezuela. Octubre.
- **Sojo Milano M** (2000). Ponente del tema *Una propuesta para el estudio de malaria reemergente en Venezuela*. Jornada Seminario de Integración. Instituto de Altos Estudios de Salud Pública "Dr. Arnoldo Gabaldon" del MSDS. Maracay, Estado Aragua, Venezuela. Octubre 26.
- Rojas J, Mazzarri M, **Sojo M**, García Y. (1999). Evaluación de la efectividad del biolarvicida *Bacillus sphaericus* cepa 2362 sobre larvas de *Anopheles nuneztovari* en condiciones de laboratorio y semi-campo, Mérida, Venezuela. I Simposio Internacional de Vigilancia y Lucha Antivectorial. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Varadero, Cuba. Septiembre 8 al 10.
- Tami A, Adagu IS, **Sojo-Milano MV**, Webber R, Warhurst DC (1999). *High prevalence of Plasmodium falciparum drug-resistant strains in the Venezuelan Amazon: implications for malaria control*. Berlín, Alemania. Marzo 21 al 24. En *Clinical Microbiology and Infection*, 5 (Supp.3):59.
- Tami A, Grundmann H, **Sojo MV**, Cavanagh DR, McBride JS, Warhurst DC (1998). *Limited genetic and antigenic diversity of Plasmodium falciparum in relatively isolated communities of the*

Venezuelan Amazon. British Society for Parasitology, 10<sup>th</sup> Malaria Meeting. Edimburgo, Reino Unido, Septiembre 21 al 23. Pag.39.

- Tami-Hirsh A, **Sojo-Milano MV**, Adagu IS, Snounou G, Duraisingh MT, Warhurst DC (1997). *Homogeneous Pfmndr1 and restricted P. Falciparum diversity in relation to Chloroquine resistance in the Yanomami and Yekwana communities of the Venezuelan Amazon*. Meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene at Manson House. Research in progress: Short presentations. En: Transactions of the Royal Society of Tropical medicine and Hygiene 91:504. Londres, Reino Unido.
- **Sojo M**, Monsalve, L (1997). Ponente del tema *Situación actual del Programa de Erradicación de la Malaria en el Estado Yaracuy*. I Encuentro Técnico-Científico Yaracuy '97 (CONICIT). San Felipe, Estado Yaracuy, Venezuela. Agosto 28-29. En: Libro de Resúmenes del mismo evento, p32.
- **Sojo M** (1995). Paludismo, *Dengue y Toma de Gota Gruesa*. Ponente y Facilitador de Trabajos Prácticos en el I Taller de Promotores Sanitarios Indígenas del Eje Carretero Norte. Comunidad Limón de Parhueña, Estado Amazonas, Venezuela. Agosto 10 al 13.
- Perdomo A, Pizzo N, **Sojo M** (1995). Ponente del tema *Algunos aspectos epidemiológicos vinculados a la transmisión de la malaria en el área centro-oriental del Estado Sucre, Municipio Tavera Acosta, Venezuela 1992*. Sociedad Venezolana de Salud Pública. XLII Asamblea General Ordinaria y Jornadas Científicas "Dr. Ricardo Emilio Pérez". Libro del Evento: pag.135-136. San Felipe, Estado Yaracuy, Venezuela, Julio 25 al 28. y XLIV Convención Anual de AsoVAC. Acta Científica Venezolana. Vol.45 (Suppl). Pag. 250. Coro, Estado Falcon, Venezuela. Noviembre 13 al 18.
- Rojas J, **Sojo M**, Azuaje D (1995). *Comportamiento hematofágico del Anopheles nuneztovari y determinación de hembras peligrosas en el área malárica del estado Mérida*. Instituto Pedro Kourí I Simposio Internacional de Control Biológico de Vectores de Importancia Médica y Veterinaria. Libro del Evento: pag. 18. La Habana, Cuba, Abril 17 al 19.

### MONOGRAFIAS

---

- 2009. **Sojo Milano M**. La Habana, Cuba. *La Vigilancia Epidemiológica y el valor Sociopolítico de una Visión Programática de la Malaria en Venezuela*. Trabajo presentado como requisito parcial para optar al grado de Doctora en Ciencias Médicas, mención Epidemiología, Ministerio de Salud Pública de Cuba e Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri.
- 1992. Pizzo N, **Sojo M**, Urdaneta L, Carrillo A, Perdomo A, Farias J, Rojas J, Polo H, Bastardo B, Moreno J. (1992) *Malaria: Estudios descriptivo y retrospectivo en las localidades de Agua Clarita, Quebrada del bagre, Pozo de Aguas Calientes y Tigre de Palma Sola del Municipio Tavera Acosta, Estado Sucre, Año 1992*. Informe presentado ante la Escuela de Malaruiología Dr. Arnoldo gabaldon en el marco del entrenamiento recibido durante el XLVIII Curso Internacional de Postgrado en Malariología y Saneamiento Ambiental.

### CARGOS DESEMPEÑADOS. EXPERIENCIA PROFESIONAL.

---

- Febrero 2010 al presente: **Consultora Internacional para Prevención y Control de la Malaria**, con base en Brasilia, Brasil, para coordinar investigaciones en malaria en los países de la cuenca amazónica. Adscrita al Programa Regional de Malaria. Oficinas de la Organización Panamericana de la Salud, Washington.

En el Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela, Dirección General de Salud Ambiental y Dirección de Epidemiología Ambiental:



- Julio 2009: Facilitadora del **Taller Guía para la Construcción del Sistema de Vigilancia de la Dirección General de Salud Ambiental**. 20 de julio al 20 de Agosto. Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio de Salud de Venezuela. Maracay, Venezuela.
- Abril –Agosto 2009 : **Coordinadora Nacional del Programa de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas** // Abril 2008 al presente: **Médico de Salud Pública III**
- Junio a Septiembre de 2007: **Coordinadora del diseño y elaboración de los Programas de Vigilancia Epidemiológica**. Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio de Salud de Venezuela. Maracay, Venezuela.
- Noviembre 2005: **Médico de Salud Pública II** // Mayo 2005 a Mayo 2006: **Coordinadora de la Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia y Evaluación de Drogas Antimaláricas en Venezuela (RAVREDA)** como figura de enlace técnico-administrativo con la Organización Mundial de la Salud // Mayo 2005 al presente (Maracay, Estado Aragua): **Coordinadora de Investigaciones sobre Malaria en Venezuela** // Enero 2002 al presente: **Médico Malariólogo Supervisor Nacional de los Programas** de la Dirección General de Salud Ambiental y Contraloría Sanitaria.
- Enero a Diciembre de 2001 (Maracay, Estado Aragua): **Investigador Docente del Instituto de Altos Estudios de Salud Pública “Dr Arnoldo Gabaldon”**
- Diciembre 1997 a Enero 2001 (Maracay, Estado Aragua): **Médico Malariólogo de la Dirección de Endemias Rurales (DER)** // Junio 1994 a Diciembre 1997: **Médico Malariólogo del Servicio de Endemias Rurales** en los Estados Amazonas, Sucre, Delta Amacuro y Yaracuy// Enero a Diciembre de 1991: **Médico Rural del Servicio de Endemias Rurales**, Estado Portuguesa.

#### **Experiencia docente:**

- Año 2009. **Diseñadora y Facilitadora del Taller Guía para la Construcción del Sistema de Vigilancia de la Dirección General de Salud Ambiental.**
- Años 2004, 2008 y 2009. Docente invitada para dictado de Metodología de la Investigación para las cohortes de la **Especialidad en Epidemiología y Epidemiología de Enfermedades Metaxénicas**. Instituto de Altos Estudios Dr. Arnoldo Gabaldon.
- Años 2008 y 2009. **Diseñadora y Facilitadora** de las Asignaturas **Seminario de Investigación I** y Seminario de Investigación II y Seminario de Investigación III en el Programa de Postgrado (Cohortes I y II ) de la **Maestría en Epidemiología de Enfermedades Metaxénicas**. Universidad de Carabobo, Núcleo Aragua. Maracay.
- Año 2007. **Facilitadora del VII Curso Medio de Gerencia en Salud Pública** Universidad de Carabobo, Maracay// **Facilitadora del Curso-Taller Metodología de la Investigación para la Formulación de Proyectos sobre Malaria**. Por PAMAFRO y Ministerio de Salud de Venezuela. San Cristóbal, Estado Táchira
- Años 2005 y 2006. **Asesora de la asignatura Metodología de la Investigación** en el **Curso de Formación de Técnicos Superiores Universitarios en Estadística de Salud**, Universidad de los Andes (ULA), para el Departamento de Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina- Programa de profesionalización TSUES-Sede Valencia.
- Año 2003. **Facilitadora** en el evento **Taller Control Biológico de Vectores de Importancia Médica**. Fundación Venezolana para la Investigación Multidisciplinaria (FUNINVEST) e Instituto de Medicina Tropical Dr. Pedro Kourí. Maracay.
- Años 2001 y 2002. **Profesora de Inglés e Inglés Instrumental. Niveles Básico e Intermedio**. Escuelas de Medicina, Bioanálisis y Enfermería atendidas por el Departamento de Idiomas de la Universidad de Carabobo y en el Centro de Investigaciones en Nutrición (CEINUT). Naguanagua.
- Años 1994 a 1998 y 2000 a 2001. **Docente del Postgrado de Epidemiología de Enfermedades Metaxénicas y Saneamiento Ambiental**, de la Escuela de Malariología y Saneamiento Ambiental

“Dr. Arnoldo Gabaldon”, dictado de las Asignaturas Parasitología y Microbiología II; Epidemiología II. Maracay.

- Años 1993 a 1998. **Docente en el Curso de Educación Sanitaria** y en el **Curso de Formación de Inspectores de Salud Pública**. Escuela de Malariología y Saneamiento Ambiental “Dr. Arnoldo Gabaldon”, dictando Biología Sanitaria, Epidemiología de la Malaria y Epidemiología de la Enfermedad de Chagas.
- Años 1993 a 1998. **Docente en el Curso Básico de Malaria para Médicos en Pasantía Rural**. Escuela de Malariología y Saneamiento Ambiental “Dr. Arnoldo Gabaldon”, dictando Epidemiología. Asesora Metodológica en investigación.
- Años 1998, 2002, 2004, 2005, 2007 y 2008: **Jurado Evaluador de Trabajos Especiales de Grado** (Pregrado, Especialidad y Maestría) para la Universidad de Carabobo, la Universidad de los Andes y el Instituto de Altos Estudios en Salud Dr. Arnoldo Gabaldon.
- Años 2001 al presente: **Arbitraje de Revistas nacionales e internacionales**. *Boletín de Malariología y Saneamiento Ambiental*. *Revista Comunidad y Salud*, de la Universidad de Carabobo. *Revista Peruana de Parasitología*.
- Periodos 1993 a 1998; 2000, 2002 y 2004 al presente: **Docente** invitada de la Escuela de Malariología y Saneamiento Ambiental “Dr. Arnoldo Gabaldon”, luego Instituto de Altos Estudios de Salud Pública “Dr. Arnoldo Gabaldon”, actual Instituto de Altos Estudios de Salud “Dr. Arnoldo Gabaldon”.
- Años 1997 al presente: **Tutoría y Asesoría de Trabajos Especiales de Grado** en el área de Postgrados de Salud Pública, con énfasis en enfermedades metaxénicas, calidad de servicios de salud y epidemiología clínica.

#### **ASISTENCIA Y PARTICIPACIÓN EN REUNIONES TÉCNICAS**

- **2010**. Panamá, Panamá. **Reunión de Expertos en Malaria. Elaboración de Guía Práctica para la Vigilancia de la Resistencia a Drogas Antimaláricas en Áreas de Baja Transmisión**. 17 al 21 de julio. Proyecto Iniciativa Amazónica contra la Malaria-Red Amazónica para Vigilancia de la Resistencia a Drogas Antimaláricas-RAVREDA-AMI. Organización Panamericana de la Salud. Delegada por OPS-Brasil.
- **2010**. Belém, Brasil. **“XIX Reuniao de Monitoramento do Programa Nacional de Controle da Malaria na Regiao Amazonica”**. Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilancia em Saude, Brasil. 8 y 9 de Junio. Delegada por OPS-Brasil.
- **2010**. Georgetown, Guyana. **“National Malaria Oversight Committee Meeting”**. Ministerio de Salud de Guyana. Organización Panamericana de la Salud-Representacion de Guyana. 31 de mayo. Delegada por OPS-WDC.
- **2010**. Iquitos, Perú. **“Evaluación de Estrategias y Elaboración de Propuestas de Sostenibilidad para el Control de la Malaria-Proyecto PAMAFRO-Perú”**. Gerencia del Proyecto PAMAFRO-Perú-ORAS-CONHU. 20 y 21 de mayo. Delegada de OPS-Brasil.
- **2010**. Cartagena de Indias, Colombia. **“Reunión de Trabajo para el Análisis de los Criterios de Selección, Programación de Necesidades y Adquisición de Medicamentos Antimaláricos”**. OPS/OMS, USAID, MSH, SPS. 13 al 15 de Abril. Delegada por OPS-Brasil.
- **2009**, Riberalta, Bolivia. **“Cumbre Amazónica para el control de la malaria en población castañera”**. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. Programa Nacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores. 14 y 15 de Octubre. Observadora.
- **2009**, Belém, Brasil. **Capacitação para Preparação da 1ª. Conferencia Nacional de Saúde Ambiental-“Saude e Ambiente: vamos cuidar da gente!”** Ministerio da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilancia em Saude. 20 de Agosto. Participante.

- **2008**, Caracas: “**VII Foro Andino de Vigilancia Epidemiológica y Salud en las Fronteras**” y “**V Reunión Conjunta de Redes Subregionales de Vigilancia de Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes**”. Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela, Organización Panamericana de la Salud y Organismo Andino de Salud-Convenio Hipólito Unanue. Caracas, Distrito Federal. Abril 1 al 3. Participante.
- **2006**, Maracay: **Presentación y Revisión del Modelo mexicano de tratamiento focalizado para el Control de la Malaria con énfasis en la eliminación y modificación de hábitats y criaderos de anofelinos con participación comunitaria (EMHCA’s)**. Organismo Andino de Salud-Convenio Hipólito Unanue (ORAS-CONHU)-PAMAFRO y Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio de Salud. Maracay, Estado Aragua. Octubre 23 al 25. Observador.
- **2005**, Caracas: **Reunión Técnica de Malaria**. Caracas, 3 y 4 de noviembre. Ministerio de Salud de Venezuela, Organización Panamericana de la Salud y Ministerio de Ciencia y Tecnología. **Ponente** del tema “Programa de Control de la Malaria”. Reunión Técnica de Malaria. Caracas, 3 y 4 de noviembre. Ministerio de Salud de Venezuela, Organización Panamericana de la Salud y Ministerio de Ciencia y Tecnología. **Coordinadora** de esta Reunión Técnica de Malaria. Caracas, 3 y 4 de noviembre.
- **2005**, Caracas: **Participante Taller de Adherencia al Tratamiento Antimalárico. Reunión Internacional Diseño de Protocolos para Estudios de Adherencia a los Tratamientos Antimaláricos en las Américas**. Evaluación de métodos de abordaje y estudio del problema adherencia. 17 al 19 abril. Organización Panamericana de la Salud/

## CONSULTORIAS

### *Internacionales*

- Marzo a Julio 2010. **Asesora de OPS/OMS para el Programa Regional de Malaria**, Oficina Regional de Washington, DC. Funciones de Coordinadora del Proyecto RAVREDA o Red Amazónica para la Vigilancia de la Resistencia de Drogas Antimaláricas, a los países de la cuenca amazónica, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, Guyana y Surinam.
- Julio a Octubre 2009. **Asesora de OPS/OMS para el Programa Regional de Malaria**, Oficina Regional de Washington, DC. Asesoría en el Proyecto RAVREDA o Red Amazónica para la Vigilancia de la Resistencia de Drogas Antimaláricas, a los países de la cuenca amazónica, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, Guyana y Surinam.
- Febrero a Julio 2007. **Asesora de PAMAFRO** (Proyecto “Control de la Malaria en las Zonas Fronterizas de la Región Andina: Un Enfoque Comunitario”) sobre el Trabajo de Investigación Operativa para el Programa Antimalárico de Venezuela para el desarrollo de trabajos en los estados fronterizos de Zulia, Táchira y Amazonas.

## PROMOCION Y FOMENTO CIENTIFICO

- Año 2007. **Miembro del Comité Organizador y Facilitadora** de Talleres Comunitarios, **Taller TODOS SOMOS UNO para Construir un Sistema Comunitario de Vigilancia en Salud. Modelo: Paludismo**. Fundación Venezolana para Investigación Multidisciplinaria. Municipio Sanitario Cajigal-FUNDASALUD-Estado Sucre // **Diseñadora, Coordinadora y Revisora** de los materiales y actividades para el **Curso de Capacitación de Microscopistas. Actualización en el Diagnóstico Parasitológico de la Malaria**. Fundación Venezolana para la Investigación Multidisciplinaria/ Municipio Sanitario Cajigal/ Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela.
- Año 2006, Puerto Ayacucho, Estado Amazonas. **Observador Participante del Taller para Formación de Facilitadores en el Sistema Comunitario de Vigilancia Epidemiológica**, por experiencia en el manejo del Sistema Convencional de Vigilancia dentro del Programa Nacional de

Control de la Malaria. Evento promocionado por PAMAFRO facilitado por CIMDER de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, Colombia.

- 2005, Tumeremo, Estado Bolívar. Dentro de la Coordinación de RAVREDA, **Coordinadora del Curso de Adiestramiento en Diagnóstico Microscópico y Tratamiento de la Malaria** para 11 participantes guyaneses.
- 2004. Yaguaraparo, Estado Sucre. **Coordinadora General** del “**I Taller de Integración Comunitaria TODOS SOMOS UNO**”. FUNINVEST y Municipio Sanitario Cajigal.
- 2003. Maracay, Estado Aragua. **Miembro del Comité Organizador** del evento **Taller Control Biológico de Vectores de Importancia Médica**. Patrocinadores: Fundación Venezolana para la Investigación Multidisciplinaria (FUNINVEST) e Instituto de Medicina Tropical Dr. Pedro Kourí. // Valencia, Estado Carabobo. **Directora**. Registro legal de la creación de la **Fundación Venezolana para la Investigación Multidisciplinaria (FUNINVEST)**. Fundación privada, para promoción y fomento científico, sin fines de lucro.
- 2002. Maracay, Estado Aragua. **Coordinadora General** del evento **II Jornadas de Metodología e Investigación**. Patrocinadores: Fundación Venezolana para la Investigación Multidisciplinaria (FUNINVEST) e Instituto Universitario Carlos Soublette // **Miembro del Comité Organizador** del evento **I Jornadas de Metodología e Investigación**. Patrocinador: Instituto Universitario Carlos Soublette // 2002. Valencia, Estado Carabobo. **Miembro del Comité Organizador** del evento **Simposio Investigación y Desarrollo Humano**. Patrocinadores: Zona Educativa del Estado Carabobo y Unidad Educativa “Manuel Felipe de Tovar”.
- 2001. Maracay, Estado Aragua. **Coordinadora General** del evento **Curso-Taller de Epidemiología Ambiental**. Patrocinadores: Instituto de Altos Estudios de Salud Pública “Dr. Arnoldo Gabaldon”, Oficina Sanitaria Panamericana y FUNDACITE-Aragua. Informe Técnico y Financiero presentado a FUNDACITE- Aragua.
- 1995. Puerto Ayacucho, Estado Amazonas. **Miembro del Comité Organizador** del evento **Curso Microscopía Diagnóstica en Zonas Indígenas del Amazonas**. Patrocinadores: Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y Dirección Regional de Salud del Estado Amazonas. Facilitador internacional al frente del Programa Control de Enfermedades Diarreicas (PROCED), de Ecuador.

#### **DISTINCIONES, RECONOCIMIENTOS, PREMIOS**

- 2010. Maracay, Estado Aragua. **Reconocimiento “Por su destacada trayectoria en la Lucha contra el Paludismo en Venezuela”**Cuenta Regresiva para el Paludismo”. Otorgado por el Gobierno Bolivariano de Venezuela/Ministerio del Poder Popular para la Salud/Viceministerio de Redes de Salud Colectiva/Dirección General de Salud Ambiental, en el Día Mundial de la Lucha contra el Paludismo en las Américas. 08 de noviembre.
- 2007. Maracay, Estado Aragua. **Reconocimiento al Mejor Trabajo Científico Modalidad Póster en el área de Epidemiología** con el Trabajo Libre Modalidad Póster titulado “Conocimientos, Prácticas y Percepciones sobre Malaria, Parroquia Yaguaraparo, estado Sucre, Venezuela, 2004”. XIV Jornadas Científicas “Dr Arnoldo Gabaldon” 10 al 14 de diciembre.
- 2006. Caracas, Distrito Capital. **Concurso de Credenciales** de la Fundación Venezolana de Promoción de la Investigación (**Programa PPI**). Ganadora en la Categoría Candidato en el año 2002 y la Categoría de Investigador Nacional Nivel I en 2006. (Número 5139).
- 2001. Ginebra, Suiza. Letter of Award. TDR **Research Training Grant**. Organización Mundial de la Salud.
- 1997. San Felipe, Estado Yaracuy. Reconocimiento otorgado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT). Comisionaduría Estatal de Ciencia y Tecnología del Estado Yaracuy. **Tercer Lugar en el Encuentro Técnico-Científico Yaracuy**.

**PARTICIPACION EN CURSOS, SEMINARIOS, SIMPOSIA, TALLERES Relacionados con el tema de investigación y el desarrollo de los estudios doctorales.**

- 2009. **Curso Epidemiología Comunitaria.** Maracay. Venezuela // **XXVIII Jornadas de la Sociedad Parasitológica Venezolana “J W Torrealba”.** Sanare, Venezuela.
- 2007. **XIV Jornadas Científicas “Dr. Arnoldo Gabaldon”.** Maracay.
- 2005. **Taller Regional de Pruebas Básicas y Procedimientos de Muestreo para Control de Calidad de los Medicamentos Antimaláricos.** RAVREDA-Tumeremo, Venezuela // **Taller Estratificación de Malaria con Sistemas de Información Geográfica.** Bolivia.
- 2004. **I Congreso Venezolano de Información en Ciencias de la Salud.** Caracas // **Curso de Psicología Comunitaria.** Maracay.
- 2003. **Curso Enfoques Ecosistémicos en Salud Humana.** Cuernavaca, México // **Curso SIG y sus aplicaciones en Salud Pública.** Cuernavaca, México // **Introducción al diseño de Investigación Cualitativa.** Maracay // **Diseño y Realización de Encuestas para Estudios Epidemiológicos.** México.
- 2002. **Curso de Ampliación de Formación Docente.** UC. Enero-Julio. Valencia, Venezuela // **Taller de Estrategias Metodológicas** Valencia, Venezuela // **Curso Medicina Basada en Evidencia.** Valencia, Venezuela.
- 2001. **Taller para Multiplicadores de Formulación de Proyectos en Ciencia, Tecnología e Innovación con el Enfoque del Marco Lógico.** Caracas // **Talleres de Formulación y Evaluación de Proyectos de Ciencia y Tecnología, por y para las Regiones.** Cumaná.
- 2000. **Taller sobre Introducción al manejo de NUD\*IST4.** Londres // **Curso de Introducción al manejo de Arcview,** Londres.
- 1997. **Taller Evaluación Costo-Efectividad de Programas de Control de Endemias.** Maracay // **Taller Diseño y Uso de Medios de Comunicación.** Barcelona, Venezuela // **Taller Educación para la salud y Participación Social en el contexto de las Enfermedades Endémicas de la Región Nor-oriental.** Cumanacoa.
- 1996. **Curso Pre-congreso Epidemiología Clínica.** La Habana, Cuba // **Taller de Resistencia a Insecticidas.** Trujillo. // **Curso Refrescamiento en Malaria.** Maracay.
- 1995. **Taller Epidemiología Cualitativa.** Maracay.
- 1994. **Curso Formación de Tutores.** Maracay. // **Curso Ordenamiento del Medio.** Maracay. // **Curso-Taller Artrópodos de Importancia Médica.** Mérida.
- 1993. **Taller Epidemiología en Malaria a Nivel Local.** Maracay. // **Actualización en Paludismo.** Ciclo de Actualización en Medicina Tropical. Caracas. // **Taller Diseño en Epidemiología.** Maracay.
- 1992. **Taller Encuentro Nacional de Educación para la Salud. Lineamientos nacionales de los Programas en Ejecución.** Maracay.
- 1991. **VI Curso Básico de Malaria para médicos en Pasantía Rural.** 245 horas. Maracay.

– Octubre2010-

## **ANEXOS**

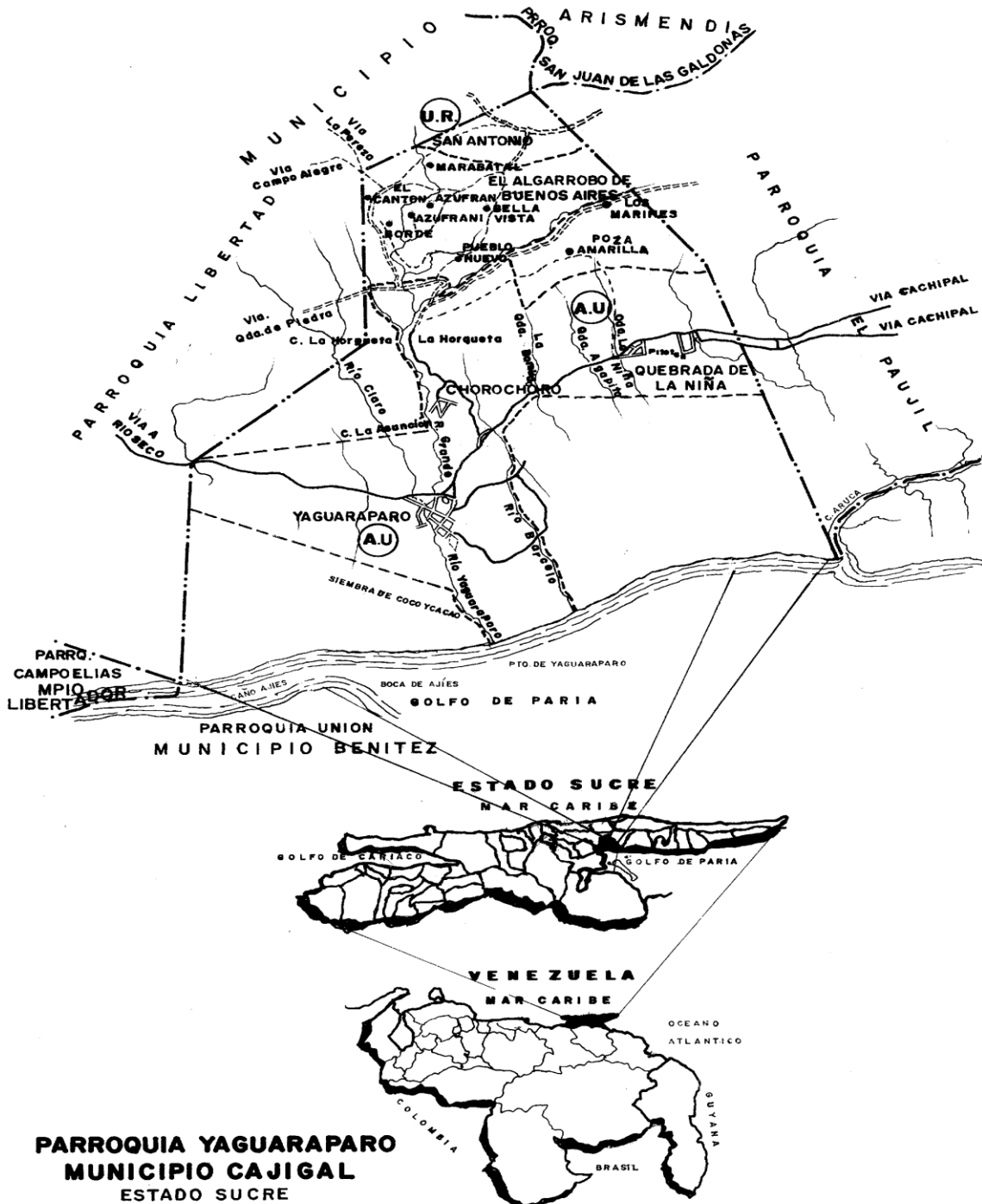
**ANEXO A.**

**Tabla 1. Resumen Epidemiológico de la Malaria en la Parroquia Yaguaraparo, municipio Cajigal, estado Sucre. Años 1998-2007**

INDICADOR	Año											TOTAL
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007		
Lugar de Sucre en la incidencia nacional	2°	2°	1°	1°	1°	3°	3°	3°	3°	3°	2°	
% de casos del país	25	32	41	39	56	17	10	11	7	4	21	
Casos Estado Sucre	5421	6910	12255	9150	16746	5266	4746	4894	2503	1544	69435	
Casos Municipio Cajigal	1956	1852	2212	2011	5686	1539	1099	879	701	523	18458	
Casos Parroquia Yaguaraparo	1362	1056	1358	1001	3234	1173	706	580	489	407	11366	
Parasitaria												
<i>P. vivax</i>	1360	1056	1356	999	3232	1169	706	579	489	407	11353	
<i>P. falciparum</i>	1	-	2	2	-	-	-	-	-	-	5	
<i>P. malariae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	
Inf. Mixta	1	-	-	-	2	4	-	1	-	-	8	
Grupo Etario												
< 15	409	372	461	335	1113	362	237	190	172	101	3752	
15-64	900	643	836	621	1989	779	442	375	303	287	7175	
> 65	53	41	61	45	132	32	27	15	14	19	439	
Género												
Masculino	771	590	761	557	1768	617	386	328	266	227	6271	
Femenino	591	466	597	444	1466	556	320	252	223	180	5095	
Clasificación												
Introducido	1362	1056	1358	1001	3234	1173	706	580	489	407	11366	

Fuente: Unidad de Estadísticas de la Dirección General de Salud Ambiental

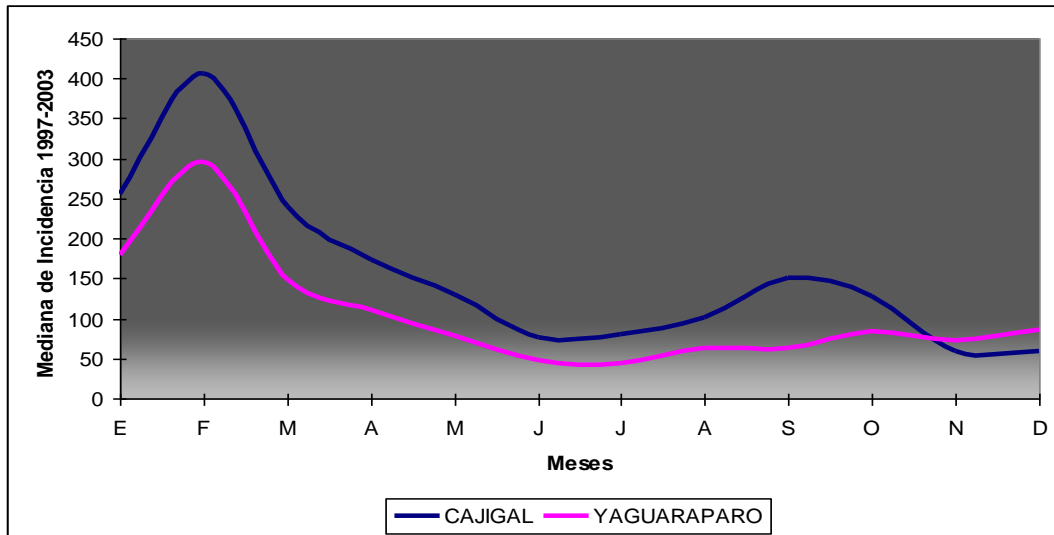
ANEXO B.



Área de estudio, posición relativa estatal y nacional.

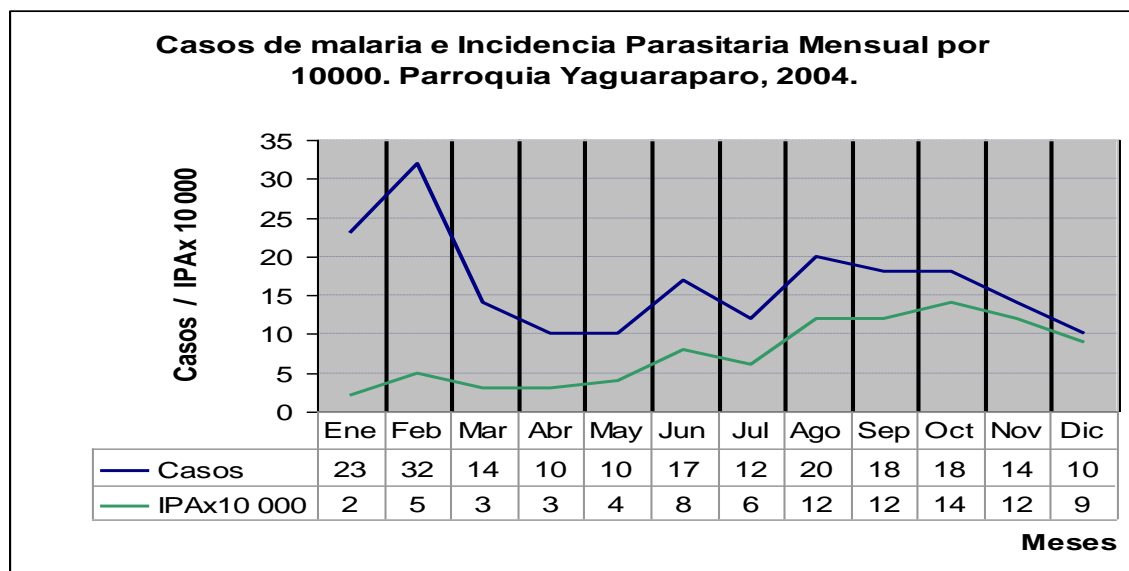


**ANEXO C.**



**Figura 1. Patrón de la incidencia malárica. Municipio Cajigal y Parroquia Yaguaraparo, 1997-2003.**

Fuente: Unidad de Estadísticas de la Dirección General de Salud Ambiental, MPPSalud.



**Figura 1.1. Casuística e Incidencia Parasitaria de malaria, Parroquia Yaguaraparo, año 2004.**

Fuente: Unidad de Estadísticas de la Dirección General de Salud Ambiental, MPPSalud.

**ANEXO D.**

**Encuesta de Prevalencia y Consentimiento Informado**

<b>ENCUESTA DE PREVALENCIA</b>			
CASA CODIGO.		CASA NUMERO	
RESPONDE LA ENCUESTA			
1.LOCALIDAD			
2.NOMBRE COMPLETO			
3.FECHA DE NACIMIENTO			4.SEXO
5.LUGAR DE NACIMIENTO			
6.DIRECCIÓN DE HABITACIÓN			
7.TIEMPO VIVIENDO EN LA LOCALIDAD			
8.NIVEL EDUCATIVO			
9.CUAL ES SU OCUPACIÓN PRINCIPAL?			
10.DESDE CUANDO REALIZA ESTE TRABAJO?			
11.CUAL RELIGIÓN PRACTICA?			
12.HA PERNOCTADO FUERA DE LA LOCALIDAD EN LAS ULTIMAS 2 SEMANAS?			
13.HA TENIDO UD. MALARIA ALGUNA VEZ?			
14.CUANDO FUE SU ULTIMO EPISODIO DE MALARIA?			
15.ALGUIEN DE GRUPO FAMILIAR ( DONDE COHABITA) HA TENIDO MALARIA?			
16.EN ESTE MOMENTO, USTED SIENTE/TIENE:			
FIEBRE		SUDORACIÓN	
MAREO		PERDIDA DE APETITO	
ESCALOFRIOS		PALIDEZ	
DIARREA		OTROS SINTOMAS	
DOLOR DE CABEZA			
DOLOR EN EL CUERPO			
VOMITOS			
MALESTAR		SE SIENTE BIEN	
17.CUALES PROBLEMAS CONSIDERA UD. TIENE SU COMUNIDAD?			
18.CUALES ENFERMEDADES SABE UD. QUE OCURREN EN LA COMUNIDAD?			
19.COMO SABES CUANDO ALGUIEN TIENE O PUEDE TENER MALARIA?			
20.SI UD. TIENE FIEBRE, QUÉ PIENSA QUE PUEDE SER?			
21.SI PIENSAS QUE ALGUIEN TIENE			

MALARIA, QUE ES LO QUE PRIMERO QUE SE DEBE HACER?		
22.HA TOMADO EL MEDICAMENTO CONTRA LA MALARIA?	SI	NO
CUAL ES LA CAUSA DE LA MALARIA?		
23.COMO SE PUEDE EVITAR LA MALARIA?		
24.USA UD. MOSQUITERO?	SI	NO
25.ALGUIEN EN CASA USA MOSQUITERO?	SI	NO
26.QUE HACE UD. PARA COMBATIR LAS PLAGAS?		
27.A QUE DISTANCIA DE SU CASA LE QUEDA EL CENTRO DE SALUD MÁS CERCANO?		
28.PIENSAS QUE LOS SERVICIOS DE SALUD DE TU PARROQUIA		
<b>VIVIENDA</b>		
1.LOCALIDAD	2. LATITUD	
3. LONGITUD	4. ALTITUD	
5.CUANTAS PERSONAS VIVEN EN ESTA CASA?		
6. CUANTAS PERSONAS TIENEN: 6.1.MENOS DE 15 AÑOS _____ 6.2.MAS DE 65 AÑOS _____		
7. LOS NIÑOS DE LA CASA (MENORES DE 15 AÑOS), VAN A LA ESCUELA?	7.1. Sí	7.2.No
8. EN ESTA CASA, CUANTAS PERSONAS PERCIBEN UN SALARIO?		
9. ALEROS	9.1. Abiertos	9.2. Cerrados
10. ANEXO	10.1. Si	10.2.No
11. ANEXO USO	11.1.Cocina	11.2.Depósito
12. AGUA	12.1.Otro	12.2. Acueducto
13. EXCRETAS	13.1.Fuera de la casa	13.2.Dentro de la casa
14. VENTANAS	14.1.Sin protección	14.2.Con protección
15.VEGETACIÓN ALREDEDOR DE LA VIVIENDA	15.1. >50%	15.2.<50%
16.ANIMALES	16.1.No	16.2.Si
17.ANIMALES DISTANCIA	17.1.>50 metros	17.2.<50 metros
<b>MUESTRAS TOMADAS</b>		
<b>MUESTRAS</b>		<b>FECHA DE LA TOMA</b>
32.GOTA GRUESA Y EXTENDIDO 33.SEROLOGIA		
OBSERVADOR		
FECHA	HORA: Desde	Hasta

### **Consentimiento Informado**

(Durante cada visita, los encuestadores se identificarán apropiadamente, explicarán el propósito de su visita y solicitarán el consentimiento informado de los residentes o sujetos a ser incluidos en el estudio. Se le informará que la participación es voluntaria y que toda la información recolectada tiene carácter confidencial).

#### **Confirмо que se me ha informado lo siguiente:**

Un equipo de investigación coordinado por la Dra. Mayira Sojo-Milano se encuentra realizando actualmente una investigación en el Municipio Cajigal. El equipo estudia cuáles factores podrían estar determinando que se presente el paludismo o malaria aquí. Su propósito es conocer cómo mejorar la atención y el control de esta enfermedad, para disminuir la cantidad de personas que pueden enfermar de paludismo. Los resultados beneficiarán a toda la comunidad municipal. Conozco que en el Municipio Cajigal muchas personas se enferman de paludismo y que todos somos vulnerables a la enfermedad. Se me ha informado que el equipo de investigación necesita: 1) visitar mi vivienda, 2) hacer algunas preguntas acerca de mi persona, aspectos personales, mi trabajo, actividades y acerca de las personas y la familia con quienes vivo, 3) tomar nota de todo esto y de la estructura de mi vivienda 4) Tomar una muestra de sangre del pulpejo de mi dedo anular izquierdo o del pie de los niños de brazos, para buscar parásitos y anticuerpos 5) recibir una muestra de orina.

(○ Se me ha invitado a participar porque el Laboratorio de Malaria ha encontrado parásitos en mi sangre. Las muestras serán identificadas con un código)

(○ Se me ha invitado a participar porque vivo cerca de personas con paludismo. Acepto que se me tome una muestra de sangre, para saber si tengo parásitos del paludismo en mi sangre. Las muestras serán identificadas con un código)

Los procedimientos para tomar mi muestra de sangre no son riesgosos, son asépticos e inoцuos. La lanceta a ser empleada es ultrafina y desechable. Si resulto con parásitos del paludismo en la sangre, se me informará a la brevedad y se me dará el tratamiento adecuado. Después de ello, seré vigilado(a) con toma sucesiva de muestra de sangre, para vigilar la efectividad del tratamiento, y luego cada mes, durante un mínimo de 6 meses y un máximo de 12 meses, a partir de haberse detectado el parásito en mi sangre. Este seguimiento lo hará un trabajador del equipo de salud de Yaguaraparo. Conozco mi derecho a negarme a participar, y puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

*Aquí, yo confirмо que he comprendido el propósito de la investigación y deseo expresar que mi participación es voluntaria.*

<b><i>APELLIDO Y NOMBRE (mismo )(representante)</i></b>	<b><i>FIRMA</i></b>	<b><i>CEDULA DE IDENTIDAD #</i></b>

***Fecha*** \_\_\_\_ \_\_\_\_ \_\_\_\_

***Localidad*** \_\_\_\_\_

## ANEXO E.

### **Protocolo para seguimiento de la respuesta terapéutica a antimaláricos en un área con transmisión a *Plasmodium vivax*. Municipio Cajigal, Estado Sucre, Venezuela. 2004-2005.**

#### **Introducción**

Como parte de los trabajos para caracterizar la epidemiología de la malaria en el Municipio Cajigal del Estado Sucre, en su componente descriptivo de la dinámica del espectro clínico-epidemiológico de la malaria a *Plasmodium vivax*, se planteó la interrogante de cuál sería el patrón local de recaídas. Para responder esto, fue necesario diseñar un Protocolo para Seguimiento de la Respuesta Terapéutica a los Antimaláricos y conducir un estudio piloto del mismo. A continuación, se presentan los resultados de esta investigación, en dos grandes momentos 1) el diseño del protocolo y la discusión de las limitaciones emergidas con su aplicación y 2) los resultados observados, que valoran un probable patrón de recaídas, al reflejar las recurrencias parasitarias observadas en la población sobre la cual se aplicó el protocolo.

#### **Objetivos**

1. Diseñar un protocolo para seguimiento de la respuesta terapéutica a antimaláricos en un área con transmisión a *Plasmodium vivax*. Municipio Cajigal, Estado Sucre, Venezuela.
2. Describir el patrón de parasitemias recurrentes a *Plasmodium vivax* en el Municipio Cajigal, Estado Sucre, valorando aspectos epidemiológicos individuales (edad, sexo, ocupación, dirección de habitación), clínicos (antecedente malárico, distancia entre el episodio anterior y el actual, cortejo sintomático inicial, prevalencia de fiebre como primer síntoma, tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el reclutamiento y momento de consumo de medicinas alternativas) y parasitológicos (densidad parasitaria y patrón de recurrencia de la parasitemia).

#### **Marco de aplicación**

El Municipio Cajigal, cuya capital es Yaguaraparo, es uno de los 15 municipios del estado Sucre, entidad que mantiene la transmisión malárica en el foco Oriental de Venezuela. La red asistencial municipal, para atender a aproximadamente 20.000 habitantes, se organiza en nueve establecimientos de salud distribuidos en las tres Parroquias en 1 Hospital Tipo ubicado en Yaguaraparo Capital, Ambulatorios (Yaguaraparo), Ambulatorios (Libertad) y Ambulatorios (El Paujil). De estos establecimientos FF funcionan como Puestos de Notificación y Diagnóstico para Malaria. En el Municipio la máxima autoridad sanitaria está representada por el Médico Jefe del Municipio Sanitario, quien es el jefe de los programas de salud. Existen a su cargo, XX médicos, bioanalistas, YY enfermeras licenciadas, ZZ enfermeras auxiliares, CC auxiliares de medicina simplificada, YY microscopistas para malaria, TT promotores de salud, JJ cazadores de malaria y atienden la vigilancia además TT Inspectores de salud pública y YY Visitadores Rurales. Todos estos recursos participan en la actividad básica de vigilancia de malaria, y hacen la tarea estratégica de toma de láminas a

todo febril. El control vectorial, centralizado en la ciudad de Carúpano, por el Servicio de Endemias Rurales, donde se compila la información epidemiológica para rendir al nivel regional, en la ciudad de Cumaná, se ubica a una hora de distancia de Yaguaraparo Capital, para completar las actividades antimaláricas.

Dentro del Municipio Cajigal, el transporte público es escaso y estrategias informales cubren la necesidad de desplazamiento de los habitantes desde los extremos del Municipio hacia Yaguaraparo Capital, centro de servicios generales. La mayor parte de la población emplea camiones precariamente acondicionados para el traslado de varias personas y que cubren las rutas en horas definidas que permitan recorrer las distancias bajo la luz del día, o bien, vehículos que comparten hasta cinco personas. Para el año 200X empezó a funcionar un ruta popular patrocinada por el gobierno municipal, la Alcaldía.

## **Procedimientos para Reclutamiento y Seguimiento.**

### **Reclutamiento. Aspectos generales.**

- **Tiempo de conducción del Reclutamiento.** Se estableció en 9 semanas, para Cajigal. Este lapso, no debía ser muy corto ni muy prolongado. Una razón para esto era que si el Seguimiento se fijaba para 12 meses, el estudio completo ya tendría una duración de 14 meses. Fijado el tamaño mínimo de la muestra en  $n=90$ , se estimó que, solo tomando en cuenta variaciones en la frecuencia de casos, reclutar 10 casos por semana permitiría cumplir la meta. Esto a su vez daría un margen generoso para la elegibilidad y para la manifestación positiva de voluntad de participación, en un lugar donde los índices de renuencia serían probablemente muy bajos, como permitía suponer el estudio de prevalencia conducido en forma paralela. Para el estudio en Cajigal se consideró óptimo el periodo del 30 de agosto al 30 de octubre de 2004, por presentarse una elevación de la curva de casos durante el mismo, siguiendo la estacionalidad de la endemia en el Municipio, según tendencia observada para un decenio.
- Para efectos del estudio, es importante conocer la **dinámica de la vigilancia epidemiológica local**. Por ejemplo, durante el periodo de reclutamiento en Cajigal fue importante suspender la práctica de administrar tratamiento sin diagnóstico previo (aun con previa toma de lámina para estudio de gota gruesa y extendido) a los febriles que acudían al personal encargado de la vigilancia de malaria en el Municipio. Esta administración de tratamientos presuntivos a febriles, eliminada de la política o pauta terapéutica antimalárica nacional, esta particularmente injustificada en el Estado Sucre, donde existe una extensa y capacitada red de atención para detección temprana, diagnóstico oportuno y tratamiento completo de malaria.
- **Durante fines de semana, se dispone de microscopista y bioanalista de guardia** en el Hospital. Ambos, particularmente en etapas de alta transmisión de malaria. Para efectos del estudio, los agentes de salud informarían e indicarían a la población que podían acudir al Hospital durante el fin de semana, momento en el cual el microscopista haría el diagnóstico y el Coordinador Local, le entrevistaría, para determinar su elegibilidad, antes de que se le administrara cualquier medicamento. La excepción a esta indicación se aplicaría a quienes vivieran en lugares de difícil

acceso, quienes al no contar con la facilidad de acercarse a Yaguaraparo a solicitar atención, se estarían excluyendo del estudio por esta circunstancia. Véase que esta exclusión correspondería al momento del desarrollo del estudio piloto, cuya población blanco sería aquella que consultara al Hospital de Yaguaraparo.

- **El personal implicado en la recepción del febril o vigilancia** en los establecimientos de salud debe estar informado de que se está efectuando el estudio y conocer la responsabilidad correspondiente al Microscopista y al Coordinador Local. En el caso de Cajigal, esto representaba el Puesto de Notificación y Diagnóstico en el Hospital de Yaguaraparo, los Cazadores de Malaria, los Visitadores Rurales, las Auxiliares de Medicina Simplificada y los Promotores de Salud que colaboran rutinariamente con esta actividad.
- **Evaluación del rendimiento semanal del Reclutamiento.** Considerando los criterios de exclusión, al asumir que solo 50% de los pacientes infectados detectados por el Hospital de Yaguaraparo sería elegible para el reclutamiento, se necesitaría una frecuencia de 20 a 24 personas infectadas por semana, que acudieran al Hospital. La importancia de esta estimación radica en que fijado el tamaño de la muestra en  $n=90$ , sería importante mantener el ritmo de reclutamiento durante todas las semanas y contar con la referencia para evaluar el rendimiento. En el caso de Cajigal, los momentos de máxima transmisión, esperados entre las semanas 35 y 37, podrían presentar variaciones. Por ello se recomendó, para el periodo de Reclutamiento, incluir sábados y domingos, a modo de salvar la posibilidad de un bajo rendimiento semanal.
- **Relación nivel de Reclutamiento y capacidad de Seguimiento.** Para completar la  $n=90$ , con 9 semanas de Reclutamiento (podía variar de 7 a 9 semanas), sería necesario enrolar un mínimo de 10 participantes por semana. Si bien cuanto mayor fuese el número de reclutados por día, mejor sería el proceso, se previó la inconveniencia de que fuese mayor de 8 o 10 por día, al considerar que en la actividad de Seguimiento (fuese mediante cita o visita, algo a acordar entre Seguidor y Participante), concretar el encuentro podía llegar a ocupar una hora de trabajo, considerando 8 horas de trabajo diario por Seguidor. También, los Participantes, aun siendo reclutados el mismo día, podían vivir en sitios distantes entre sí, lo cual demandaría la necesidad de contar con muchos Seguidores y aumentar la logística.
- **No debe hacerse publicidad de la realización del estudio**, de manera que no se altere el ritmo normal de demanda de atención por el Hospital, determinada por la disposición de la población para acudir a tomarse una lamina. De otra forma, se introducirían sesgos.

### **Reclutamiento propiamente dicho.**

- Al paciente que ha acudido al punto de Reclutamiento (en este caso, el Hospital de Yaguaraparo) por presentar fiebre, se le tomara una lamina para examen de gota gruesa y extendido, en busca de parásitos maláricos. Si resulta positivo a *Plasmodium vivax*, sin administrarle tratamiento, se le remitirá de inmediato al Coordinador Local, para que determine la elegibilidad, aplicando el Cuestionario para la Inclusión de los Pacientes y, en caso positivo, efectúe el Reclutamiento.

**Tabla 1. Cuestionario y Criterios para Inclusión**

**Cuestionario para la Inclusión de los Pacientes**

<b>EL/LA PARTICIPANTE</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1. Presenta otras enfermedades febriles comunes como virosis de las vías respiratorias superiores (resfriado común), influenza (gripe), otitis media, amigdalitis, neumonía, abscesos, dengue o sarampión.		
2. Presenta malas condiciones generales, con debilidad extrema, señales de peligro (incapacidad para beber, lactar, vómitos repetidos mas de dos veces en las 24 horas anteriores, convulsiones actuales o en las ultimas 24 horas, alteraciones del nivel de conciencia, no poder sostenerse sentado o de pie)		
3. Presenta enfermedad concomitante, aguda o crónica, tal como diabetes, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, VIH/SIDA, cardiacas, renales, hepáticas, respiratorias, TBC, desnutrición severa, recibe fármacos que deprimen la medula osea.		
4. Tiene antecedentes de hipersensibilidad/alergia a los medicamentos antimalaricos en uso.		
5. Esta embarazada/Prueba de embarazo positiva		
6. Presenta infección malárica mixta		
7. Presenta señales de malaria grave		

*La respuesta positiva a alguna de estas afirmaciones, EXCLUYE al paciente de participar en el estudio.*

**Criterios de Inclusión**

<b>EL/LA PARTICIPANTE</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1. Es residente permanente en el Municipio Cajigal, Parroquias Yaguaraparo, El Paujil o Libertad.		
2. Se le ha diagnosticado monoinfeccion a <i>Plasmodium vivax</i>		
3. Tiene 6 meses de edad cumplidos o es mayor de 6 meses		
4. Presenta fiebre (temperatura axilar mayor de 37,5 grados centigrados) y/o antecedente de fiebre en las 48 horas anteriores, en ausencia de otra causa obvia de fiebre.		
5. Disposición positiva del paciente/su representante a participar en un seguimiento de su estado de salud durante un año		
6. Consentimiento Informado firmado por el paciente en todos los casos, o por su representante, en caso de los menores de 18 años. Asentimiento del niño, cuando cuente 8 años de edad en adelante.		

**El paciente debe reunir TODOS estos criterios de inclusión para participar en el estudio.**

<b>Señales de malaria grave (Criterios de la Organización Mundial de la Salud)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malaria cerebral (coma irreversible)</li> <li>• Anemia severa (Hematocrito menor de 15%)</li> <li>• Insuficiencia renal (Creatinina serica mayor de 3 mg/dl)</li> <li>• Edema pulmonar</li> <li>• Hipoglicemia (glucosa en sangre menor de 40 mg/dl)</li> <li>• Shock (PA Sistolica menor de 70 en adultos; 50 en niños)</li> <li>• Sangrado espontaneo/ Coagulación intravascular diseminada</li> <li>• Convulsiones generalizadas a repetición</li> <li>• Acidemia/Acidosis (signos clinicos)</li> <li>• Hemoglobinuria macroscopica</li> <li>• Ictericia (signos clinicos)</li> </ul>



- Si un paciente cumple con los Criterios de Inclusión, una vez que se le han explicado las implicaciones de participar en el estudio y una vez que se ha obtenido el Consentimiento/Asentimiento Informado, se procederá a llenar la Ficha Individual de Ingreso, que contiene información demográfica y clínica.

El llenado de la Ficha Individual de Ingreso será exhaustivo, como corresponde al trabajo con todo Instrumento de Recolección de Información. Igualmente, su forma se adaptará al verbo local. El uso de este modelo puede requerir validación previa o apoyo en estudios previos. Por ejemplo, la población de Cajigal emplea más la palabra paludismo que malaria y el ítem A-10 se reforzaba sistemáticamente con la forma *Cuando fue la última vez que tuvo paludismo?*

A cada Participante se le asignará un Código, lo cual facilitará la organización de la información en Fichas y Muestras y garantizará confidencialidad. En la Sección A, registrar el cortejo sintomático en las propias palabras del Participante, así como sus momentos de aparición, permitiría a) conocer el patrón local de aparición de los síntomas y signos, importante *per se* y para reafirmación de lo cardinal para el sistema de vigilancia, b) prefigurar el comportamiento de búsqueda de atención en salud y uso de los servicios y c) iniciar seguimiento de los síntomas y signos, tomando en cuenta los efectos colaterales, cuya frecuencia de aparición puede así medirse. Todos, aspectos de importancia extendida para el sistema de atención y vigilancia, pero, para los efectos, de importancia puntual para explicar el patrón de recurrencia que explora el estudio.

**Tabla 2. Ficha Individual de Ingreso**

LOGO INSTITUCIONAL	CODIGO	
<b>SECCION A. Cuestionario</b>		
1.Fecha de Reclutamiento	Fecha ___/___/___.	
2.Nombre del Representante	<i>Completo, todos los nombres y apellidos.</i>	
3.Nombre del Participante	<i>Completo, todos los nombres y apellidos.</i>	
4.Dirección del Participante	<i>Completa.</i>	
5.Teléfonos/Referencias	<i>Facilitar contactos futuros</i>	
6.Sexo/7.Edad	M___ F___      ___ años/meses	
8.Ocupación		
9. Ha tenido paludismo antes?	Si___ No___	
10. Cuándo fue su ultimo episodio?	Fecha ___/___/___      No aplica___	
11. Ha tenido fiebre en las ultimas 24 horas?	Si___ Fecha ___/___/___      No___	
12. Ha tenido fiebre en los ultimos 7 días?	Si___ Fecha ___/___/___      No___	
13. Cuándo fue su ultimo episodio de fiebre?	Fecha ___/___/___      No aplica___	
14. Cuándo comenzo a sentirse mal?	Fecha ___/___/___.	
15.Cuáles síntomas ha tenido desde el inicio hasta este momento? <i>(Todos, tal como son expresados, en las propias palabras del Participante)</i>	Síntoma	Fecha
16.Ha consumido antimalarico Oficial (Min.Salud)	Si___ No___	18. Qué consumió?
	17.Fecha ___/___/___ <i>(de ultimo consumo)</i>	
19.Ha consumido antimalarico Casero?	Si___ No___	21. Qué consumió?
	20.Fecha ___/___/___ <i>(de ultimo consumo)</i>	
<b>SECCION B. Mediciones y Toma de Muestras</b>		
1.PESO		
2.TEMPERATURA		
<b>MUESTRAS (A identificarse con Código y Día. Ejemplo: Día de Reclutamiento es D0)</b>		
3.GOTA GRUESA Y EXTENDIDO (Formas y Densidad parasitaria)		✓ <i>Para indicar su toma</i>
4.HEMOGLOBINA/HEMATOCRITO		✓ <i>Para indicar su toma</i>
5.SEROLOGIA		✓ <i>Para indicar su toma</i>
6.PCR		✓ <i>Para indicar su toma</i>
7.ORINA		✓ <i>Para indicar su toma</i>
<b>Observaciones</b>		

- Todo paciente elegible para participar en el estudio será entrevistado, reclutado y tratado por el Coordinador Local, el Día Cero (D0).
- Se efectuarán las mediciones de peso con una balanza calibrada y de temperatura corporal axilar, con un termómetro digital

- Se hará toma de muestras de sangre (gota gruesa y extendido, hemoglobina y hematocrito, serología, PCR) y de orina.
- A cada Participante se le entregará una Tarjeta de Citas, para que recuerde la Fecha del próximo control, del próximo encuentro. El Seguidor responsable abrirá su registro en un Cuaderno de Citas estilo agenda e iniciará el llenado del Calendario Individual de Seguimiento.

**Tabla 3. Modelo de Tarjeta de Citas.**

Nombre		Codigo			
Dia	Fecha	Dia	Fecha	Dia	Fecha
D0		D84		D196	
D7		D98		D224	
D14		D112		D252	
D28		D126		D280	
D42		D140		D308	
D56		D154		D336	
D70		D168			

- La carpeta o expediente de cada Participante deberá tener, en su lado izquierdo, un calendario ordinario, que facilitará la asignación de fechas del Calendario Individual de Seguimiento (ambos en el mismo plano u hoja), e igualmente, de este lado izquierdo se colocará la Tabla Individual de Prescripción de Antimaláricos.
- Durante el período de Reclutamiento, el Coordinador Local observará si ha habido deserciones o pérdidas, número del cual hará reposición durante esas semanas de Reclutamiento, para preservar el tamaño mínimo de la muestra. Para ello, hará un chequeo semanal de la permanencia de los participantes enrolados. Es importante, al momento del Reclutamiento, verificar que los Participantes seguirán haciendo vida activa dentro del área bajo estudio
- Es importante valorar el nivel de aceptación del Participante en el estudio durante un año y la probabilidad de que acudirá a las citas/visitas de control. Que sean residentes permanentes de su localidad, que no planeen migrar/mudarse en los meses subsiguientes y que muestren aceptación de la actividad de seguimiento, todo lo cual lo explorará e informará el Día =, el Coordinador Local.
- El Coordinador Local debe tratar de ampliar las probabilidades de encuentro en la cita/visita preguntando al Participante por una hora que le resulte la más cómoda y segura para el contacto. Si les fuera indiferente, es recomendable insistir en acordar citarlos/visitarlos durante la primera mitad del día, para contar con el resto, en caso de que el Participante no aparezca. De aquí la importancia de asegurar el encuentro tomando nota cuidadosa de la dirección y puntos de referencia.
- Los Responsables del Seguimiento deben establecer contacto con el Participante el día indicado por el Protocolo (Día 7, Día 14, etc.), preferiblemente. Esto evitará que se acumule el trabajo por cada responsable, cuando la experiencia indica que 10

visitas diarias es un máximo ya exigente, si su dedicación no es exclusiva para el estudio. Como una opción, si un participante no se ubica el día indicado en el Calendario de Seguimiento, es posible hacer el control con una variación de hasta +/- 2 días. En la ficha debe anotarse la fecha precisa del control y puede comentarse la causa de la prórroga. Esto permitirá tomar previsiones operativas, si corresponde. Con variaciones mayores de 2 días, el paciente debe salir del estudio.

**Tabla 3. Calendario Individual de Seguimiento**

Nombre:			Código				
DIA	MES	FECHA	GGyE	HB/HTO	SEROL	ORINA	PCR
D0							
D7							
D14							
D28	I						
D42							
D56	II						
D70							
D84	III						
D98							
D112	IV						
D126							
D140	V						
D154							
D168	VI						
D196	VII						
D224	VIII						
D252	IX						
D280	X						
D308	XI						
D336	XII						
OTRO DIA							
OTRO DIA							
PARASITEMIA RECURRENTE							

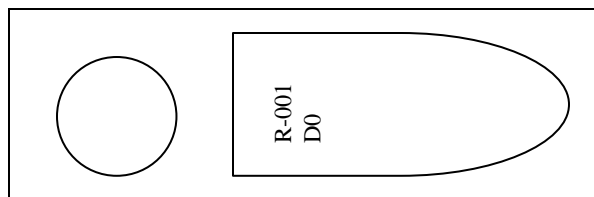
En el Calendario Individual de Seguimiento, las celdas sombreadas denotan que esa muestra debe tomarse ese día. El Calendario, diseñado para trabajar durante doce meses, incluye el renglón Otro Día, para cualquier otro día donde se sospeche de malaria, pero no se demuestre parasitemia y el renglón Parasitemia Recurrente, cuando se sospeche malaria y se demuestre parasitemia. Estos renglones de Otro Día permiten el contacto y registro en días diferentes a los propuestos por el diseño, precisamente para dar cabida a las posibles variaciones.

### Toma de Muestras

Usando guantes, previa asepsia y antisepsia del área, se procederá a pinchar el pulpejo del dedo anular izquierdo del Participante y tomar las muestras de sangre requeridas ese Día.

**Gota Gruesa y Extendido (GGyE):** Se tomará una gota para el extendido (que ocupará aproximadamente 2/3 de la lámina y tres gotas para la gota gruesa. Inmediatamente después

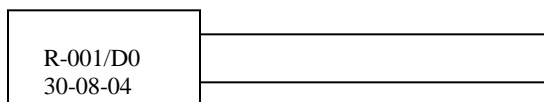
de la toma, la lámina podrá colocarse en posición horizontal en el Laminero de Cartón, para favorecer su secado. La lámina debe estar seca para su identificación y empleando un lápiz de grafito se escribirá sobre un extremo del extendido, el Código y el Día de seguimiento y se colocará en el portaláminas, para su traslado al Laboratorio.



La GGyE debe llevarse inmediatamente al Laboratorio para su coloración y diagnóstico, mismo que deberá conocer el Responsable del Reclutamiento/Seguimiento dentro de las 24 horas siguientes a la toma. El diagnóstico se efectuará en la lectura de 100 campos y el microscopista leerá 300 campos antes de diagnosticar una lámina como negativa. Los resultados serán registrados en el Cuaderno de Laboratorio-Columna GGyE. Las láminas se almacenarán en los lamineros de plástico o madera, para someterse a una segunda lectura por el Microscopista de Oro, en el Laboratorio de Referencia Nacional para Malaria, en Maracay. Deben almacenarse por fecha, inicialmente. Luego de la primera y segunda lectura, deben agruparse por paciente. En la segunda lectura se registrará adicionalmente el nivel de parasitemia.

**Hemoglobina y Hematocrito:** Se tomarán dos capilares por Participante y se identificarán apropiadamente. Los resultados serán registrados en el Cuaderno de Laboratorio-Columna Hb/Hto. En Yaguaraparo, la proximidad del centro de salud equipado con Laboratorio permitió realizar esta actividad, no sin ciertas limitaciones. Será recomendable valorar el trabajo con hemoglobinómetros, manuales y portátiles, donde se emplea una gota de sangre y el cuidado que requiere es su adecuado manejo y calibración.

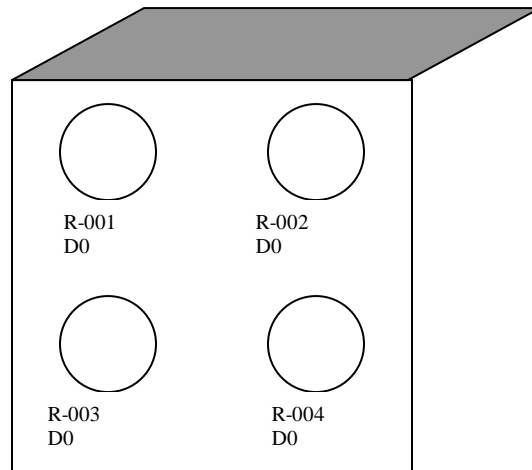
**Serología:** Las tiras de papel de filtro se manipularán con guantes, tocando la cartulina y no la tira. Usando un lápiz de grafito, las mismas se identificarán con el Código, el Día de Seguimiento y la Fecha. Luego procederá a tomarse la muestra con 1 o 2 gotas de sangre.



Cada tira se dejará secar en posición vertical en el tubo de ensayo limpio destinado para ello. Una vez totalmente secas, se guardarán en su bolsa individual con cierre hermético y se almacenarán en la nevera. <los tubos deben limpiarse con alcohol y estar bien limpios y secos para usarse en el próximo caso. Las muestras se procesarán empleando la técnica de anticuerpos fluorescentes, en el IVIC.

**Tarjeta FTA para PCR:** Las tarjetas se manipularán con guantes y usando un marcador de tinta permanente, se identificará el círculo a ser usado con el Código y Día de Seguimiento.

Debe evitarse que la tarjeta entre en contacto con cualquier superficie y debe secarse totalmente, en posición vertical. Ya totalmente secas, se guardarán en el sobre de papel destinado para tal fin. Mientras llegan a la nevera, en el envase donde se guarden estas muestras se agregarán bolsitas de silica gel.



**Muestras de Orina para despistaje de 4-aminoquinoleínas:** Al participante se le dará un vasito desechable para que proporcione la muestra de orina. Esta se trasvasará a un tubo eppendorf de 1,5 ml. previamente identificado con el Código y el Día. Antes de taponarlo y envolverlo en una tira de papel parafilm. Se le añadirá una gota de azida sódica y luego se almacenará en el refrigerador. Sólo se omitirá el examen de orina en caso de menstruación. Con los niños más pequeños deberá ampliarse el contacto al máximo, de manera que se garantice la mínima pérdida de obtención de muestras de orina en este grupo. Las muestras se procesarán en la Universidad Central de Venezuela-Laboratorio de Malaria.

## Tratamiento

- Durante el Reclutamiento, una vez finalizada la toma de las muestras, se dará inicio al tratamiento, el cual se administrará en forma supervisada, en presencia. Esta condición ampliará parcialmente la certeza para plantear si una parasitemia recurrente se trata de una recaída o no, respecto a persistencia de la infección por incumplimiento del tratamiento. Si se observa intolerancia al medicamento o su cumplimiento no es regular (hay Participantes que durante el proceso de seguimiento se niegan a continuar), aunque se cumpla el protocolo en el seguimiento, ya existirá la participación de otros factores que estén determinando la parasitemia recurrente.
- La dosis del tratamiento depende del peso corporal. Se pesará al paciente en una balanza de calibración exacta y el peso se aproximará al kilogramo más cercano, para proceder a calcular las dosis y su distribución. Los cálculos realizados por un miembro del equipo deben ser confirmados por el Asistente Médico o el Supervisor Local.
- Es ideal observar al paciente un mínimo de 30 minutos después de recibir cada dosis, para evaluar la retención de los medicamentos. Si el paciente vomita dentro del plazo de los 30 minutos después de tomar los medicamentos, el tratamiento debe repetirse

en la misma dosis y se observará al paciente otros 30 minutos. Niños y adultos con vómitos persistentes se tratarán con la alternativa terapéutica disponible y se excluirán del estudio.

- Si se requiere tratamiento de apoyo, se administrará acetaminofen para temperaturas mayores de 39 grados centígrados y se instruirá a los padres de menores, sobre el uso de medios físicos.
- Los medicamentos serán los proporcionados por el Ministerio de Salud y se registrará el lote de procedencia (Hoja de Tratamiento).
- La Tabla de Tratamiento, reproducida para cuatro oportunidades de tratamiento (Tratamiento 1, Tratamiento 2, Tratamiento 3, Tratamiento 4), debidamente identificada con el nombre y el código del Participante, indicará Días de Tratamiento, Fecha de cada día, cantidad de Cloroquina administrada cada día correspondiente y cantidad de Primaquina administrada cada día correspondiente. Igualmente se registrarán las fechas de inicio y finalización de cada droga, el total de tabletas o comprimidos, a cuál lote pertenecía cada droga y quien fue el responsable de la administración de este tratamiento supervisado o en presencia.

Las especificaciones de la Tabla de Tratamiento (en combinación con las Fichas de Reclutamiento y Seguimiento) permiten realizar control y evaluación de la calidad de la prescripción, y una observación puntual de la calidad del medicamento, factores que podrían influir en una eventual recurrencia de la parasitemia. El evaluador podrá calcular la dosis de cada droga, por contar con la información sobre el peso del Participante, con lo cual el estudio podrá establecer niveles de concordancia.

**Tabla 4. Tabla Individual de Tratamiento.**

Nombre		Código	
<b>TRATAMIENTO 1</b>			
Días	Fecha	Cloroquina	Primaquina
D0			
D1			
D2			
D3			
D4			
D5			
D6			
D7			
D8			
D9			
D10			
D11			
D12			
D13			
<b>Fecha de Inicio</b>			
<b>Fecha de Finalización</b>			
<b>Número de Comprimidos</b>			
<b>Número de Lote</b>			
<b>Administrado por</b>			

- Se recomienda hacer cierre del encuentro con el Participante enunciando la fecha de la próxima cita. En este momento se fijara el acuerdo sobre si se tratará de una visita que deba realizar el Seguidor a la residencia del Participante o si este acudirá al centro de salud. En el medio rural, los medios de transporte son limitados, tanto la ubicación de la residencia del Participante como su actividad económica determinan finalmente los términos y el lugar de encuentro.

## Seguimiento

- Durante el Seguimiento, cada contacto debe iniciarse con el llenado de la Ficha Individual de Seguimiento y finalizar con la toma de la(s) muestra(s).
- La Ficha Individual de Seguimiento debe llenarse exhaustivamente, incluyendo el uso de guiones donde no haya información para reportar, de manera que no quede duda de que se interrogó el ítem o se consideró la omisión de la toma de muestra, por no corresponderse con el Día de Seguimiento. Esta Ficha deberá ser llenada cada día en el cual ocurra un contacto con el Participante, trátase de los indicados en el Calendario Individual de Seguimiento, de los días ordinarios (D0, D7, etc.), de Otro Día o de días con Parasitemia Recurrente.

**Tabla 2. Ficha Individual de Seguimiento**

LOGO INSTITUCIONAL		
<b>CODIGO</b> _____	<b>D-</b> _____	<b>FECHA</b> ____/____/____
3.Nombre del Participante	<i>Completo, todos los nombres y apellidos.</i>	
11.Ha tenido fiebre en las ultimas 24 horas?	Si ____ Fecha ____/____/____. No ____	
15.Cuales síntomas ha presentado entre este contacto y el anterior (fiebre, vomitos, nauseas, diarrea, picazon, erupcion, molestias en el estomago, otros...) <i>(Todos, tal como son expresados, en las propias palabras del Participante)</i>	Síntoma	Fecha
16.Ha consumido antimalarico Oficial (Min.Salud)	Si ____ No ____	18. Que consumo?
	17.Fecha ____/____/____ <i>(de ultimo consumo)</i>	
19.Ha consumido antimalarico Casero?	Si ____ No ____	21. Que consumo?
	20.Fecha ____/____/____ <i>(de ultimo consumo)</i>	
<b>Mediciones y Toma de Muestras</b>		
1.PESO		
2.TEMPERATURA		
<b>MUESTRAS (A identificarse con Código y Día)</b>		
3.GOTA GRUESA Y EXTENDIDO (Formas y Densidad parasitaria)	✓ <i>Para indicar su toma</i>	
4.HEMOGLOBINA/HEMATOCRITO	✓ <i>Para indicar su toma</i>	
5.SEROLOGIA	✓ <i>Para indicar su toma</i>	
6.PCR	✓ <i>Para indicar su toma</i>	
7.ORINA	✓ <i>Para indicar su toma</i>	
<b>Observaciones</b>		



- El Seguidor Responsable debe verificar con anterioridad el Día del Seguimiento (D7, D14, D28...) correspondiente, para realizar adecuadamente la toma de muestras asignadas a ese Día, según el Protocolo.
- El Seguidor debe verificar, en cada ocasión, que ha llenado todos los campos de la Ficha Individual de Seguimiento.
- Como última acción, antes de despedirse, el Seguidor debe observar y verificar la Fecha del próximo encuentro en el Calendario Individual de Seguimiento, y la asentará en su Cuaderno de Citas y en la Tarjeta de Citas que actualiza al participante. El Seguidor debe prestar atención a eventualidades en el entorno del Participante que puedan introducir variaciones en el próximo contacto (días de asueto, feriados, etc.).
- En cada encuentro se le debe decir al Participante que no dude en consultar al médico ante cualquier malestar y que informe a su Seguidor, de esta novedad. Esto podrá representar información para la vigilancia del renglón Otro Día.
- El Seguidor debe revisar al día siguiente de la toma hemática, el Cuaderno de Laboratorio-GGyE, para conocer el resultado y asentarlo en la Ficha.

#### Comentarios finales

Contar con un coordinador médico que realice y supervise el reclutamiento, puede ahorrar abandonos del protocolo y evitar variaciones entre observadores.

Es importante, entre el recurso local, habilitar un microscopista para trabajar exclusivamente en el estudio de seguimiento, así como contar con dos personas para realizar el seguimiento propiamente dicho, con al menos un vehículo a su disposición para ello. Esto permitirá asignar diez personas por semana por Seguidor.

### **ABANDONO DEL ESTUDIO**

Un caso de deserción se define como una paciente que se pierde del Seguimiento a pesar de cumplir todos los criterios de inclusión y no presentar criterios de exclusión. Es importante diferenciar entre las pérdidas por exclusión y las pérdidas por abandono del estudio.

Son exclusiones, pero no deserciones, por ejemplo, el traslado del paciente a un lugar fuera del alcance del seguimiento activo. Si una Participante se embaraza durante el proceso de Seguimiento, esto se convierte en una exclusión, por ejemplo. De esta manera, la aparición o desarrollo de algún criterio de exclusión (ver Tablas ), son exclusiones o criterios para retirar a los Participantes del estudio.

Se considera abandono del estudio cualquier Participante que rehuse continuar dentro del estudio, particularmente durante los primeros 6 meses del Seguimiento, o que pierda más de un control. El punto de revocación del Consentimiento es muy importante, por lo cual el acuerdo de participación debe hacerse en los términos más diáfanos, para fomentar la participación del paciente, por convicción, durante los 12 meses siguientes al Reclutamiento.

### **SUPERVISION**

Diaria, durante las semanas de Reclutamiento, por el Supervisor Local. Posteriormente, dos veces por semana, por el mismo Supervisor. Debe haber estrecha comunicación en el Equipo Local: el Supervisor verificará el trabajo y las necesidades del Coordinador Local, el médico Asistente de Investigación, el Microscopista y el Bioanalista.

Semanalmente (Día Miércoles, para tener el espacio de días hábiles para resolver necesidades), el Coordinador Local compilará la información que se genere en las tres parroquias municipales. El Coordinador Local se entrevistará una vez a la semana con los Responsables del Seguimiento, en este ejemplo, ubicados por Parroquia. Quincenalmente, los Supervisores se reunirán con el Equipo Local y se comentará el mantenimiento de aspectos técnicos y logísticos que garantizan la integridad y uniformidad de los procedimientos.

Cada responsable debe elaborar un Resumen de sus actividades que deberá ser Semanal, durante el Reclutamiento y cada 2 semanas, durante el Seguimiento, tomando como guía los Instrumentos y Cuadernos que le corresponde llevar durante el estudio. Este Resumen se entregará al Coordinador Local y éste a su vez los entregará al Supervisor Local. Será material de apoyo del Equipo durante las reuniones periódicas.

Cada momento de Supervisión debe garantizar una comunicación óptima con el Equipo, que permita reforzar y reconocer la buena conducción de las tareas asignadas, corregir posibles errores y discutir preguntas y dudas.

Con apoyo en Ruebush y col. (2002):

En diferentes momentos del proceso (R, para Reclutamiento, S para Seguimiento), es importante considerar:

<b>Supervisar</b>	<b>Momento(s)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿El equipo de investigación tiene una buena comunicación con el personal del establecimiento que capta los pacientes febriles? ¿Cómo se captan los febriles? ¿Se anotan los febriles en el Cuaderno de Febriles y Casos con base en las Novedades Diarias? Estas interrogantes están vinculadas estratégicamente al momento del diseño, a la factibilidad del estudio, analizada antes de iniciar cualquier actividad del mismo. Luego, es necesario verificar su calidad durante todo el proceso.</li> </ul>	R S
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Se están siguiendo correctamente los criterios de inclusión/exclusión del Protocolo según el Cuestionario para la Inclusión de los Pacientes?</li> </ul>	R
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Cuáles son las causas de exclusión más frecuentes o, las causas de renuencia a participar?</li> </ul>	R
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Se anota la dirección de los Pacientes en forma detallada?</li> </ul>	R
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Cuál es el porcentaje de pacientes a contactar mediante visita en su domicilio?</li> </ul>	R
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Las Fichas de los Participantes tienen todos los campos llenos?</li> </ul>	R, S
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Se están tomando todas las muestras necesarias, siguiendo el Protocolo?</li> </ul>	R, S
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Quién toma y dónde se toman las láminas? ¿Son muestras de buena calidad, en cuanto a tamaño, grosor y tinción?</li> </ul>	R S
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Es correcto el diagnóstico por especie que informa el Microscopista?</li> </ul>	R, S
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Las muestras, son correctamente identificadas y conservadas?</li> </ul>	R, S
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Se está haciendo manipulación adecuada y cuidadosa de las muestras para estudios moleculares y de serología?</li> </ul>	R S
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Se está pesando a los pacientes y calculando correctamente la dosis de medicamento?</li> </ul>	R S
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ¿Se está administrando correctamente a los pacientes la dosis del</li> </ul>	R

antimalárico?	S
o ¿Todas las dosis del medicamento son supervisadas por un miembro del Equipo?	R S
o ¿Se llena adecuadamente el Cuaderno de Citas? Durante el proceso de Seguimiento, determinó el Equipo algún otro sistema más práctico o adaptado al contexto, para programar los encuentros?	R S
o ¿Se entregó a cada Participante su Tarjeta de Citas? ¿Se llena la Tarjeta de Citas en cada encuentro?	R S
o Cuáles son las observaciones realizadas por el Seguidor durante los contactos?	S
o ¿Cuáles causas de abandono se detectan durante el periodo de Seguimiento?	S
o ¿Las existencias son las adecuadas para garantizar los materiales necesarios?	R S
o ¿Se llena el Cuaderno de Gastos, puntual y adecuadamente?	S
o ¿Se requieren mayores fondos en la Caja Chica o Cuenta del Proyecto?	S

### **CONSIDERACIONES ETICAS**

El Equipo de investigación debe manejar que los riesgos para el participante están relacionados con el momento de proceder a pinchar el dedo, cuando el paciente puede experimentar aprensión o temor. El respeto, la paciencia, la consideración y la simpatía del Seguidor puede establecer una diferencia importante para el paciente y para el éxito del proceso. Eventualmente, la zona del pinchazo podría infectarse. También los pacientes pueden experimentar los efectos colaterales de los medicamentos. El Supervisor Local y el Asistente Médico vigilarán la aparición de estos eventos.

Los efectos colaterales más comunes de la Cloroquina son náuseas, dolor de cabeza, visión borrosa y prurito que causa trastornos del sueño. La hipersensibilidad severa es muy rara, menor de 1 persona por 10.000. El principal efecto tóxico de la Primaquina es su acción hemolítica sobre los eritrocitos humanos, especialmente en sujetos con deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-deshidrogenasa.

Es importante mencionar los beneficios para los Participantes, expresados a través de que recibirán vigilancia estrecha de su estado general de salud durante un año y su aporte redundará en el mejor conocimiento de la malaria a escala local

A todo Participante se le explicará, en términos sencillos, el estudio, explicando los riesgos y beneficios y se le solicitará firmar su Consentimiento Informado, después de haberlo leído con calma y después que todas sus dudas hayan sido satisfechas. En el caso de los analfabetas, se les pedirá su Consentimiento Verbal, se tomarán sus datos de identificación y dos personas no asociadas al Proyecto firmarán el formato de Consentimiento en calidad de Testigos.

Durante el Seguimiento, será importante el nivel de comunicación entre Participante y Seguidor y éste deberá estar atento a informar periódicamente sobre los resultados de las muestras tomadas en el contacto anterior, hasta donde esto sea posible.

## **AJUSTES NECESARIOS PARA TRANSFERENCIA DEL MODELO AL SISTEMA CONVENCIONAL DE VIGILANCIA DEL PROGRAMA DE CONTROL DE LA MALARIA EN VENEZUELA.**

Aportes del estudio al Sistema de Vigilancia Nacional.

Dentro del sistema oficial de vigilancia de malaria en Venezuela, desde su instalación inicial, ha existido el seguimiento de casos de malaria, como otra tarea que, de forma importante, completa la atención de estos casos. Se ha hecho incluso diferenciación entre seguimiento y control, empleándose el primer término para el seguimiento de casos a *Plasmodium vivax* y el segundo, para seguimiento de casos a *P. falciparum*. Adaptando lineamientos de la Organización Mundial de la Salud, el Programa Nacional de Control de la Malaria estableció una duración del seguimiento en doce meses para *P. vivax* y un mes para *P. falciparum*. En ambos casos, al concluir el tratamiento, se toman muestras hemáticas de control, para iniciar de esta forma el seguimiento. De esta manera, en caso de una infección a *P. falciparum* se procede a tomar muestras en los días 4, 7, 14 y 28, con lo cual se cierra el seguimiento. En caso de una infección por *P. vivax*, se procede a tomar muestras a mitad del tratamiento, el día 7 y luego, los días 14 y 28, para, a partir de allí, tomar una lámina de control a ritmo mensual hasta completar doce meses.

Este conocimiento formal ha experimentado cambios, incluyendo la omisión de su práctica, en el marco de las reformulaciones del Programa Antimalárico en las regiones, por la experiencia de descentralización de la salud en Venezuela. Es, sin embargo, importante señalar que la sencillez en la conducción de los seguimientos a casos es un elemento estratégico de su éxito. Lejos de los formatos más complejos con fines de investigación que expone el presente material, el formato que debe trabajarse dentro del sistema de vigilancia, para seguimiento de casos de malaria a *P. vivax*, en Venezuela, con apoyo en la figura del trabajador de salud asignado a la vigilancia de un área, debe ser el siguiente:

<b>Seguimiento de Casos</b>															
Visitador _____		Sector _____													
Localidad _____				Parroquia _____				Municipio _____				Estado _____			
Pacientes parasitados del mes de _____															
No.	Nombre y Apellido	Día 7	Día 14	Día 28	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
1															
2															

En carpetas, los vigilantes directos de los casos deben tener tantos formatos como parasitados agrupados por mes de ocurrencia de su infección haya.

El estudio llama la atención sobre la necesidad de hacer, a nivel local, control de calidad de los procesos de prescripción adecuada, tanto como de la verificación de que el tratamiento ha sido consumido íntegramente. En otras palabras, la administración del tratamiento en presencia, se convierte en una estrategia de política de salud que debe adaptarse a los contextos y permanecer donde se requiera por razones culturales o circunstanciales.

Adicionalmente, que el trabajador de salud invierta realmente media hora en observar la tolerancia a los antimaláricos representa una importante inversión que puede ser altamente costo-efectiva. Considérese que esto no es una práctica estática, se habla del trabajador de salud a cargo de un área donde conoce a la población y ésta le conoce. Esto significará, ulteriormente, poder garantizar al sistema de vigilancia que se clasifica un caso como recaída con base en que el tratamiento ha sido ingerido completamente y sin problemas que interfieran su dosificación y absorción. Esto se suma a la necesidad epidemiológica de mantener un sistema de vigilancia epidemiológica en análisis permanente, así como de vigilancia y control entomológicos, que permitan, en campo, aseverar con bastante certeza, que el evento se trata muy probablemente de una recaída, en ese momento y en ese lugar. De esta manera, con las herramientas mínimas, se podría delimitar la ocurrencia de la recaída como un evento susceptible de investigación más profunda, sofisticada y relativamente onerosa. Es decir, la suma de estos elementos permitiría a los gerentes de salud valorar la necesidad de ubicar investigaciones puntuales que podrían llevar a la toma de decisiones en torno a la eficacia local de los esquemas de uso de la Primaquina.

## **COMENTARIOS SOBRE OTROS INSTRUMENTOS**

**A. REGISTRO DE FEBRILES Y CASOS (Con apoyo en las Novedades Diarias)**

**B. CUADERNO DE LABORATORIO-GOTA GRUESA Y EXTENDIDO, HEMOGLOBINA/HEMATOCRITO**

**C. CUADERNO DE CITAS**

**D. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**E. MODELO DE CARPETA DE TRABAJO PARA CADA PARTICIPANTE**

**A. REGISTRO DE FEBRILES Y CASOS (Con apoyo en las Novedades Diarias)**

**SEMANA DE RECLUTAMIENTO No.** \_\_\_\_\_ ; de \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ a  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

FECHA dd/mm/aa	NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS	EDAD	SEXO M/F	LOCALIDA D DONDE RESIDE	DIAGNÓSTIC O (-), (+) especie	RECLUAT D(SI/NO)	MOTIVO DE EXCLUSION

**B. CUADERNO DE LABORATORIO-GOTA GRUESA Y EXTENDIDO,  
HEMOGLOBINA/HEMATOCRITO**

Se tomará una hoja de Cuaderno, una para cada participante, identificada con su nombre completo y Código. De esta manera:

PEDRO VEGAS RIOS R-001

DIA	FECHA	DIAGNOSTICO (-), (+) especie, formas parasitarias	DENSIDAD PARASITARIA	Hb	Hto	COMENTARIO
D0	30-08-04	TGV				
D7	06-09-04					
D14	13-09-04					
D28	27-09-04					
D42						
D56						
D70						
D84						
D98						
D112						
D126						
D140						
D154						
D168						
D196						
D224						
D252						
D280						
D308						
D336	99-99-05					
OTRO DIA	30-09-04					
OTRO DIA						
PARASITEMIA RECURRENTE	D76					
PARASITEMIA RECURRENTE						

### C. CUADERNO DE CITAS

<b>SEPTIEMBRE 7/Lunes</b>			
<b>CODIGO</b>	<b>DIA</b>	<b>NOMBRE Y APELLIDO</b>	<b>UBICACION</b>
R-011	D7		
R-012	D7		
R-013	D7		
<b>SEPTIEMBRE 8 / Martes</b>			
<b>CODIGO</b>	<b>DIA</b>	<b>NOMBRE Y APELLIDO</b>	<b>UBICACION</b>
R-001	D14		
R-002	D14		
R-003	D14		

...

<b>SEPTIEMBRE 14 / Martes</b>			
<b>CODIGO</b>	<b>DIA</b>	<b>NOMBRE Y APELLIDO</b>	<b>UBICACION</b>
R-011	D14		
R-012	D14		
R-013	D14		

## C. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA ANTIMALARICA EN EL MUNICIPIO CAJIGAL, ESTADO SUCRE, 2004-2005

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por la situación del paludismo en el Municipio Cajigal, el Ministerio de Salud y Desarrollo Social y el Municipio Sanitario Cajigal necesitan conocer por qué se repiten los episodios de paludismo en una misma persona y cuándo ocurre esto. Para conocer en detalle el comportamiento de la infección por paludismo en el municipio, estamos realizando un estudio de Seguimiento de Casos para observar en qué momento y en cuáles condiciones una persona vuelve a enfermar por paludismo. El responsable local del estudio es el Dr. Néstor Rubio Pulgar y el personal del Equipo de Salud de Cajigal, en conjunto con otros profesionales.

Si Ud. Acepta participar o acepta que su hijo(a) o representado (a) participe, se le incorporará a un grupo que vamos a tener bajo vigilancia por espacio de un año, en determinadas fechas. Le haremos preguntas sobre su estado de salud y necesitamos tomar unas muestras de sangre y de orina. La muestra de sangre la obtendremos mediante un pinchazo en el pulpejo del dedo anular izquierdo. Los resultados de la Gota Gruesa le serán entregados tan pronto el Microscopista de Yaguaraparo determine el diagnóstico. Los resultados obtenidos en los papeles especiales, a ser procesados en Caracas, le serán informados meses después, al igual que los resultados del examen de orina, el que se hace para vigilar si Ud./su hijo/representado está eliminando medicamento antimalárico por la orina.

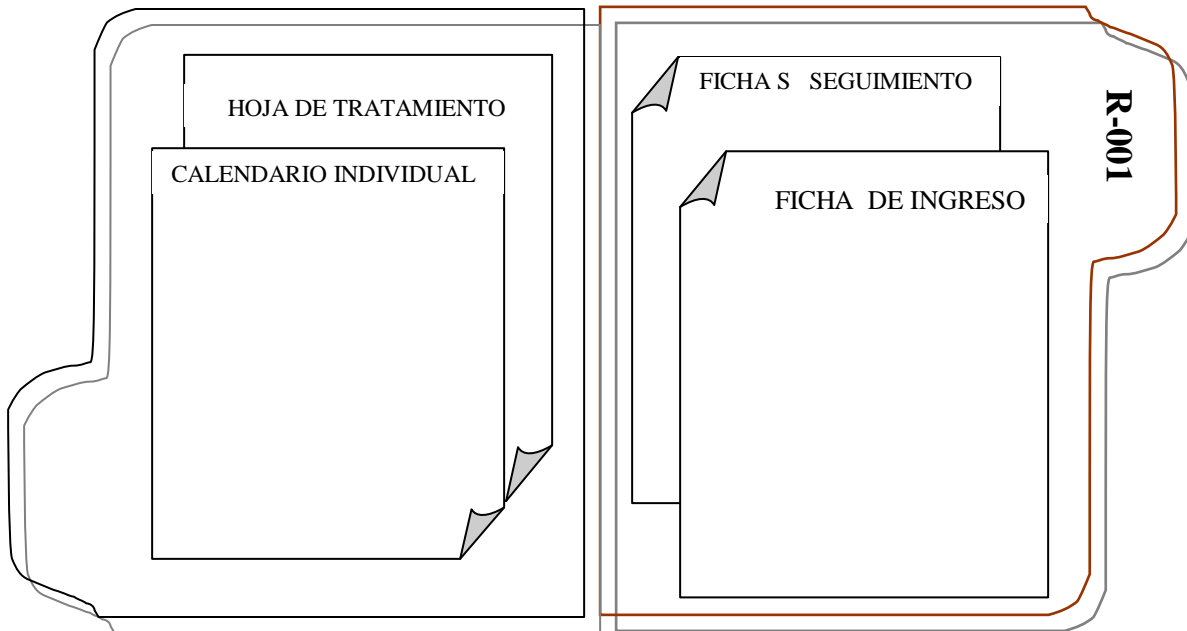
El seguimiento consiste en una serie de encuentros o entrevistas a ritmo quincenal por los primeros 6 meses y mensual en los restantes 6 meses. En ese seguimiento se le preguntará por su estado de salud y se le tomarán muestras de sangre y de orina, siguiendo los mismos procedimientos, con lo cual se vigilará estrechamente su estado de salud. Su participación es completamente voluntaria. Cuando tenga dudas, siéntase en libertad de hacer preguntas. Su participación es importante. Cuando desee retirarse del estudio/retirar a su hijo/representado, lo puede hacer, sin que eso afecte la calidad de la atención de salud que le brinda el Municipio Sanitario.

El procedimiento no es riesgoso. Ud. o su hijo/representado pueden sentir temor o leve dolor, por el pinchazo del dedo. La cuidadosa limpieza del mismo, antes del pinchazo con la lanceta estéril y desechable evitarán que el área se infecte. La Cloroquina puede provocarle náuseas, vómitos, diarrea, erupciones y picazón. Aunque el malestar sea leve, será bueno que nos informe en todo caso. Toda la información que nos proporcione tiene carácter confidencial y sus nombres se mantendrán en el anonimato, porque se le asignará un código individual. Gracias por su colaboración.

NOMBRES Y APELLIDOS	FIRMA	CEDULA No.	FECHA
(Participante)			
(Representante)			
(Testigo)			
(Testigo)			
<b>Código del Participante</b>		<b>Localidad</b>	



## MODELO DE ORGANIZACIÓN DE LA CARPETA DE CADA PARTICIPANTE



HOJA DE TRATAMIENTO  
R-001 NOMBRE APELLIDOS

Tto1 FECHA	Tto2 FECHA
Tto3 FECHA	Tto4 FECHA

CALENDARIO INDIVIDUAL  
R-001 NOMBRE APELLIDO

--	--

CALENDARIO CONVENCIONAL

FICHA DE INGRESO

--	--

FICHAS DE SEGUIMIENTO

--	--

--	--

## **Bibliografía**

Organización Panamericana de la Salud/Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (1998). Evaluación de la eficacia terapéuticas de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas. Documento adaptado por un grupo de expertos reunidos en Manaus, Brasil. 1 al 5 de marzo de 1998.[OPS/HCP/HCT/113/98]. Original:Inglés.

Organización Panamericana de la Salud/Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (1979). Orientaciones sobre quimioterapia de la malaria humana. Publicación Científica No.373.

Red Amazónica para la Vigilancia de las Drogas Antimaláricas (RAVREDA) de la Organización Panamericana de la Salud/Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, Unidad de Control de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, OPS/OMS; Center for Disease Control and Prevention & Iniciativa Amazónicas contra la Malaria, IAM (AMI por Amazon Malaria Initiative) de USAID(2003).Guía práctica para estudios in vivo de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas. [OPS/DPC/CD/240/03].Original:Español.

World Health Organization (2003). Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. Geneva. WHO/CDS/CSR/RMB/Doc ref no].

## **ANEXOS DEL PROTOCOLO**

**A. RECURSOS NECESARIOS**

**B. COMPOSICION DEL EQUIPO DE TRABAJO**

**C. ALGORITMO**

## A. RECURSOS NECESARIOS

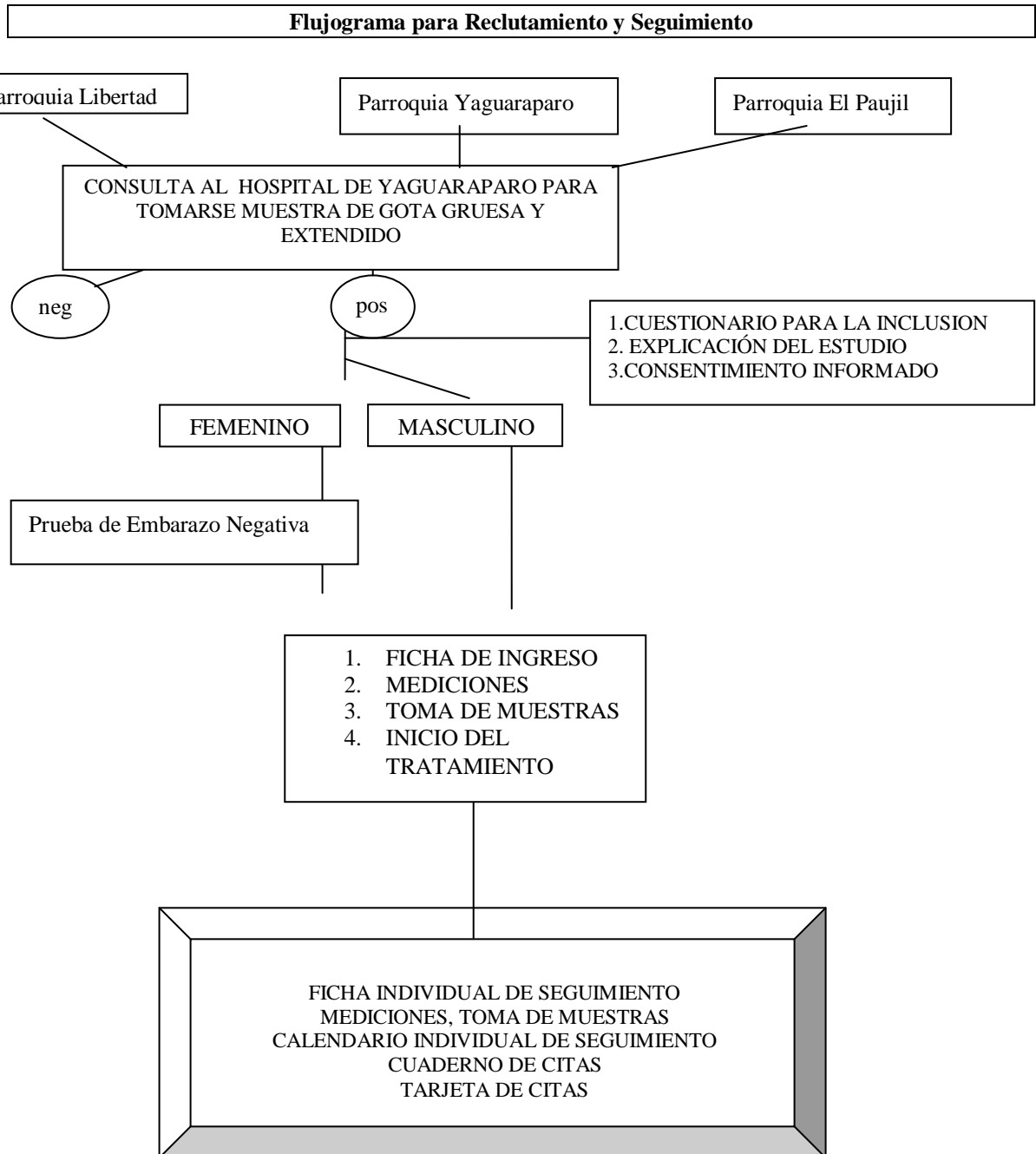
Rubro	Item	Cantidad
LOGISTICA	Vehiculo	
	Nevera	
	Archivador	
	Maletín de campo	
PAPELERIA	Carpetas de fibra tamaño oficio	
	Papel bond tamaño oficio	
	Lápices de grafito	
	Marcadores indelebles	
	Fichas de cartulina para Tarjetas de Citas	
	Cuadernos de Citas, de Laboratorio, de Gastos, Registro de Febriles	
LABORATORIO	Vasitos desechables de ---cc	
	Kit Pruebas de embarazo	
	Algodón	
	Alcohol	
	Guantes desechables	
	Laminas portaobjetos	
	Lancetas desechables ultrafinas	
	Lamineros de cartón, de madera	
	Metanol	
	Colorante Giemsa	
	Aceite de Inmersión	
	Papel de filtro Whatmann	
	Cartulina blanca	
	Bolsitas de cierre hermético	
	Tubos de ensayo	
	Bases de anime para dar soporte a tubos de ensayo	
	Envase plástico con tapa para almacenar muestras de serología	
	Tubos capilares heparinizados	
	Plastilina de laboratorio	
	Heglobinómetro ó Centrífuga	
	Tarjetas FTA para PCR	
	Sobres de papel	
	Envase plástico con tapa para almacenar muestras para PCR	
	Buffer purificador PCR	
	Tubos Eppendorf	
	Azida sódica	
	Papel parafilm en tiras	
	Bolsas plásticas para reunir muestras de orina	
MEDICAMENTOS	Cloroquina	
	Primaquina	
	Acetaminofen	
	Dimehidrinato	
VARIOS	Termómetros digitales	
	Balanza	
	Papel absorbente (campo para colocar materiales al tomar las muestras)	
	Almohadilla para huellas digitales	
	Silica gel	
	Cava de anime para traslado de las muestras	
	Caramelos	
Bolsas para desechos		

Esquematzar: Material/Existencia/Necesidad/Costo Unitario/Total

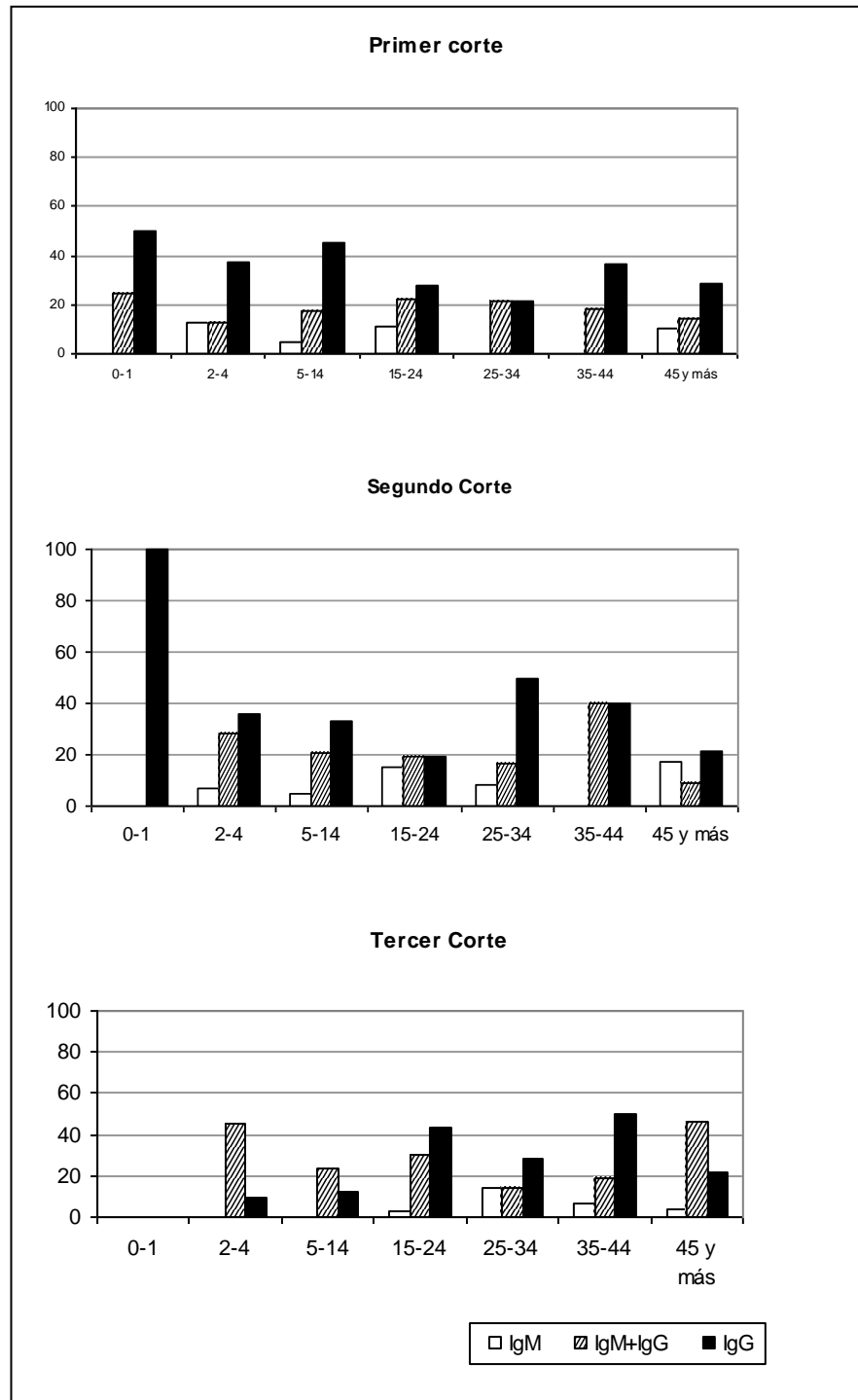
## B. COMPOSICION DEL EQUIPO DE TRABAJO

<b>RESPONSABLES</b>	<b>TAREAS</b>
Supervisor Local	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificación del cumplimiento del Protocolo en todos sus componentes</li> <li>• Dirección de Reuniones Semanales, Quincenales</li> <li>• Redacción de Resúmenes Periódicos</li> <li>• Administrador de Recursos</li> </ul>
Médico Asistente Local	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración del Cuestionario de Inclusión de los Pacientes</li> <li>• Consentimiento Informado/Asentimiento</li> <li>• Aplicación de Ficha Individual de Ingreso</li> <li>• Toma de muestras en el Reclutamiento</li> <li>• Control de la calidad de Reclutamiento y Seguimiento</li> <li>• Asignación de Tarjetas de Citas</li> <li>• Seguimiento dentro del área de estudio</li> <li>• Cuaderno de Febriles y Casos</li> </ul>
Coordinador Local	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento dentro del área de estudio</li> <li>• Aplicación de Ficha Individual de Seguimiento</li> <li>• Vigilancia de la administración del Tratamiento</li> <li>• Cuaderno de Citas</li> <li>• Informes Semanales/Quincenales</li> </ul>
Seguidores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguir</li> <li>• Administración del Tratamiento en presencia-Manejo de Hoja de Tratamiento</li> <li>• Toma de muestras de Seguimiento</li> <li>• Informes Semanales</li> </ul>
Microscopista Local	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico</li> <li>• Cuaderno de Laboratorio</li> <li>• Informes Semanales</li> </ul>
Microscopista de Laboratorio Referencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de Calidad del Diagnóstico</li> <li>• Contaje Parasitario</li> </ul>
Bioanalista	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medición de Hb/Hto</li> <li>• Cuaderno de Laboratorio</li> </ul>
Técnico especialista	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Despistaje de Cloroquina en orina</li> </ul>
Técnico especialista	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesamiento de muestras de serología</li> </ul>
Técnico especialista	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesamiento de muestras de PCR</li> </ul>

### C. ALGORITMO.

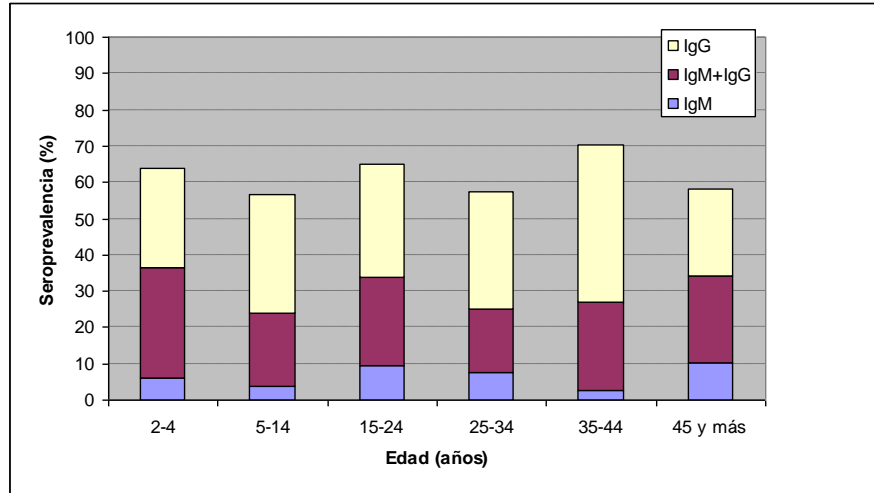


**ANEXO F.**



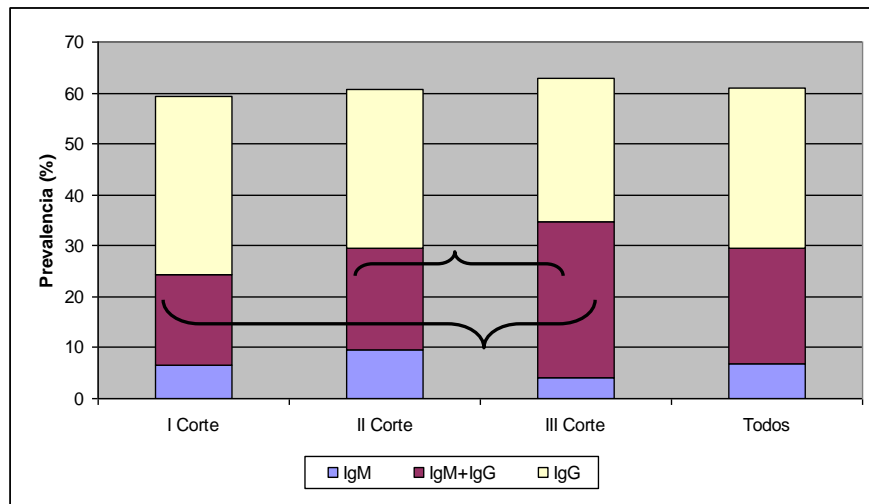
**Figura 2. Seroprevalencia malárica por corte y grupo de edad. Yaguaraparo, 2004.**

**ANEXO F.**



**Figura 3. Prevalencia malárica por grupos de edad y tipo de inmunoglobulina. Yaguaraparo, 2004.**

Fuente: Anexo F-Tabla 4.



**Figura 4. Prevalencia malarica por tipo de inmunoglobulina y por corte Epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Las llaves conectando los cortes II y III y I y III denotan diferencia estadísticamente significativa de la variación entre cortes para la combinación IgM+IgG.

Fuente: Tabla 2, en texto del Capítulo 2.



**ANEXO F.**

**Tabla 2. Seroprevalencia por grupos de edad, sexo y corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Grupo de edad (años)	I Corte					II Corte					III Corte					Total				
	POSITIVOS			Exam	P	POSITIVOS			Exam	P	POSITIVOS			Exam	P	POSITIVOS			Exa	P
	M	F	Tot			M	F	Tot			M	F	Tot			M	F	Tot		
0 - 4	3	5	8	12	66,7	5	6	11	15	73,3	5	1	6	11	54,5	13	12	25	38	65,8
5 - 9	4	6	10	15	66,7	6	3	9	16	56,3	3	0	3	10	30	13	9	22	41	53,7
10 - 14	11	6	17	25	68	6	8	14	23	60,9	3	3	6	15	40	20	17	37	63	58,7
15 - 19	6	1	7	12	58,3	7	4	11	16	68,8	3	12	15	21	71,4	16	17	33	49	67,3
20 - 24	0	4	4	6	66,7	2	1	3	10	30	3	5	8	9	88,9	5	10	15	25	60
25 - 29	0	1	1	5	20	0	2	2	4	50	2	3	5	10	50	2	6	8	19	42,1
30 - 34	1	4	5	9	55,6	5	2	7	8	87,5	2	1	3	4	75	8	7	15	21	71,4
35 - 39	0	2	2	5	40	1	4	5	6	83,3	5	1	6	7	85,7	6	7	13	18	72,2
40 - 44	1	3	4	6	66,7	1	2	3	4	75	4	2	6	9	66,7	6	7	13	19	68,4
45 - 49	1	2	3	7	42,9	3	2	5	6	83,3	1	3	4	4	100	5	7	12	17	70,6
50 - 54	0	0	0	3	0	0	0	0	2	0	1	3	4	6	66,7	1	3	4	11	36,4
55 - 59	1	1	2	5	40	0	1	1	3	33,3	0	2	2	2	100	1	4	5	10	50
60- 64	2	2	4	5	80	0	0	0	0	0	2	1	3	6	50	4	3	7	11	63,6
65 y más	2	4	6	8	75	2	3	5	12	41,7	3	4	7	10	70	7	11	18	30	60
Total	32	41	73	123	59,3	38	38	76	125	60,8	37	41	78	124	62,9	107	12	227	372	61

ANEXO F.

Tabla 3. Prevalencia malárica en menores de un año y en el grupo centinela, por corte epidemiológico y seropositividad por tipo de inmunoglobulina. Yaguaraparo, 2004.

Edad (años)	I Corte						II Corte						III Corte						Todos					
	% Positivos Ig			T	E	P IC <sub>95</sub>	% Positivos Ig			T	E	P IC <sub>95</sub>	% Positivos Ig			T	E	P IC <sub>95</sub>	% Positivos Ig			T	E	P IC <sub>95</sub>
	M	GM	G				M	GM	G				M	GM	G				M	GM	G			
<b>0</b>	-	50	50	<b>2</b>	3	<b>66,7</b> 12,5 – 98,2	-	-	-	<b>0</b>	0	<b>0</b>	-	-	-	<b>0</b>	0	<b>0</b>	-	50	50	<b>2</b>	3	<b>66,7</b> 12,5-98,2
<b>1</b>	-	-	100	<b>1</b>	1	<b>100</b> 5,5 – 100	-	-	100	<b>1</b>	1	<b>100</b> 5,5 - 100	-	-	-	<b>0</b>	0	<b>0</b>	-	-	100	<b>2</b>	2	<b>100</b> 19,8-100
<b>2</b>	-	-	-	<b>0</b>	0	<b>0</b>	50	50	-	<b>2</b>	4	<b>50</b> 9,2-90,8	-	100	-	<b>1</b>	5	<b>20</b> 1,1-70,1	33,3	66,7	-	<b>3</b>	9	<b>33,3</b> 9,0-69,1
<b>3</b>	33,3	33,3	33,3	<b>3</b>	3	<b>100</b> 30,9 – 100	-	50	50	<b>4</b>	5	<b>80</b> 29,9-98,9	-	100	-	<b>3</b>	3	<b>100</b> 30,9-100	10	60	30	<b>10</b>	11	<b>90,9</b> 57,1-99,5
<b>4</b>	-	-	100	<b>2</b>	5	<b>40</b> 7,3 – 82,9	-	25	75	<b>4</b>	5	<b>80</b> 29,9-98,9	-	50	50	<b>2</b>	3	<b>66,7</b> 12,5-98,2	-	25	75	<b>8</b>	13	<b>61,5</b> 32,3-84,9
<b>0 – 4</b>	12,5	25	62,5	<b>8</b>	12	<b>66,7</b> 35,4-88,7	9,1	36,4	54,5	<b>11</b>	15	<b>73,3</b> 44,8 – 91,1	-	83,3	16,7	<b>6</b>	11	<b>54,5</b> 24,6-81,9	8	44	48	<b>25</b>	38	<b>65,8</b> 48,6 – 79,9
<b>2 – 4</b>	20	20	60	<b>5</b>	8	<b>62,5</b> 25,9 – 89,8	10	40	50	<b>10</b>	14	<b>71,4</b> 42,0 – 90,4	-	83,3	16,7	<b>6</b>	11	<b>54,5</b> 24,6-81,9	9,5	47,6	42,9	<b>21</b>	33	<b>63,6</b> 45,1- 79,0

ANEXO F.

Tabla 4. Prevalencia malárica según lugar de residencia y nivel educativo en la Parroquia Yaguaraparo. 2004.

Ubicac.	I Corte				II Corte				III Corte				Total			
	Pos		Ex	P IC95	Pos		Ex	P IC95	Pos		Ex	P IC95	Pos		Ex	P IC95
	Masc% IC95	T			Masc% IC95	T			Masc% IC95	T			Masc% IC95	T		
<b>Casco</b>	38,2 22,7- 56,4	34	63	<b>54</b> 41,0- 66,4	47,1 30,2- 64,6	34	64	<b>53,1</b> 40,3- 65,5	42,5 27,4- 58,9	40	64	<b>62,5</b> 49,5- 74,0	42,6 33,2- 52,5	108	191	<b>56,5</b> 49,2- 63,6
<b>Alred</b>	48,7 32,7- 64,9	39	60	<b>65</b> 51,5- 76,5	52,4 36,6- 67,7	42	61	<b>68,8</b> 55,6- 79,8	52,6 36,0- 68,7	38	60	<b>63,3</b> 49,8- 75,1	51,3 41,9- 60,5	119	181	<b>65,7</b> 58,3- 72,5
<b>Total</b>	43,8 32,4- 55,9	73	123	<b>59,3</b> 50,1- 68,0	50 38,4- 61,6	76	125	<b>60,8</b> 51,6- 69,3	47,4 36,1- 58,9	78	124	<b>62,9</b> 53,7- 71,3	47,1 40,5- 53,8	227	372	<b>61</b> 55,8- 65,9

Nivel Educativo	I Corte			II Corte			III Corte			Total		
	Pos	Ex	P	Pos	Ex	P	Pos	Ex	P	Pos	Ex	P
<b>No aplica</b>	8	13	61,5	14	18	77,8	6	11	54,5	28	42	66,7
<b>Analfabet</b>	6	10	60	9	19	47,4	15	20	75	30	49	61,2
<b>Primaria</b>	38	66	57,6	31	54	57,4	29	56	51,8	98	176	55,7
<b>Secundari</b>	20	29	68,9	21	32	65,6	22	30	73,3	63	91	69,2
<b>Técnica</b>	0	0	0	0	1	0	5	5	100	5	6	83,3
<b>Superior</b>	1	5	20	1	1	100	1	2	50	3	8	37,5
<b>Total</b>	73	123	59,3	76	125	60,8	78	124	62,9	227	372	61

## ANEXO F

**Tabla 5. Títulos recíprocos para inmunoglobulinas G y totales distribuidos por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Títulos recíprocos								
Ig / Cortes	90	180	360	720	1440	2880	5760	Total
<b>IgG n (%)</b>								
I	15 (22,7)	5 (7,5)	21 (32)	22 (33,3)	3 (4,5)	-	-	66 (100)
II	8 (12,5)	20 (31,3)	18 (28)	-	12 (18,8)	6 (9,4)	-	64 (100)
III	4 (5,6)	6 (8,3)	18 (25)	-	26 (36,1)	12 (16,7)	6 (8,3)	72 (100)
Total	27 (13,4)	31 (15,3)	57 (28,2)	22 (10,9)	41 (20,3)	18 (8,9)	6 (3)	202 (100)
p I-II	0,126	0,0006	0,645	sign0,000	0,011	0,033	0	
p II-III	0,154	0,0006	0,68	0	0,024	0,21	0,051	
p I - III	0,003	0,869	0,374	sign0,000	sign0,000	0,0005	0,047	
<b>IgGAM n (%)</b>								
I	10 (13,7)	7 (9,6)	22 (30,1)	26 (35,6)	8 (11)	-	-	73 (100)
II	10 (13,2)	20 (26,3)	20 (26,3)	-	18 (23,7)	8 (10,5)	-	76 (100)
III	5 (6,4)	7 (9)	18 (23,1)	-	29 (37,1)	13 (16,7)	6 (7,7)	78 (100)
Total	25 (11)	34 (15)	60 (26,4)	26 (11,5)	55 (24,2)	21 (9,3)	6 (2,6)	227 (100)

**ANEXO F.**

**Tabla 6. Distribución de la infección actual según corte, edad y antecedente malárico**

Condición diagnóstica	Sintomáticos (n=39)				Asintomáticos (n=305)				Total N=372*
	n	Corte Edad	Ig	Ultimo episodio	n	Corte Edad	Ig	Ultimo episodio	
GG (+) y PCR(+)	1	I, 78	G	Feb2004	1	I, 12	G	Dic2003	2
GG (+) y PCR (-)	1	I,8	G	Nov2003	1	I,13	GM	Ago2003	10
	1	II,49	G	Dic2003	1	I,20	GM	2002	
					1	I,41	GM	Negó	
					1	III,3	GM	Jun2004	
					2	I,33, 36	G	Dic2003	
					1	III,29	Neg	Sep2000	
					1	III,42	Neg	Mar2003	
GG (-) y PCR(+)	1	III, 73	GM	Mar2001	1	II,14	M	Negó	35
	1	III,46	GM	Jul2003	1	II,2	M	Negó	
	1	II,31	G	Nov2003	1	I,15	GM	Dic2002	
	1	II,8	Neg	Nov2003	1	II,13	GM	Mar2001	
					1	II, 14	GM	Abr2002	
					1	II,16	GM	Negó	
					1	II,11	GM	2003	
					1	III,31	GM	2002	
					1	III,76	GM	2001	
					1	II, 3	G	Ene2003	
					1	II,27	G	Negó	
					1	II,15	G	Abr2001	
					1	II,6	G	Negó	
					1	II,79	G	2002	
					1	II,11	G	Abr2002	
					1	II,14	G	Abr2002	
					1	III,39	G	Mar2002	
					1	III,47	G	Jun2002	
					1	II,55	Neg	Mar2002	
					1	II,13	Neg	2001	
					1	II,28	Neg	1984	
					1	II,24	Neg	Mar2003	
					1	III,13	Neg	Ago2004	
					1	III,7	Neg	2001	
					1	III,18	Neg	2003	
					1	III,15	Neg	May2002	
					1	II,15	Neg	Negó	
					2	III,2, 5	Neg	Negó	
				2	III,12,12	Neg	Negó		
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>				<b>40</b>				<b>47</b>

(\*) Este total incluye los 28 individuos con síntomas no sugestivos, considerados asintomáticos, pero con ambas pruebas, gota gruesa y PCR negativas, por lo cual no se incluyen en esta Tabla.

**Tabla 7. Prevalencia según año de último episodio malárico declarado por los participantes (antecedente personal), en cada corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004**

Año último episodio	I Corte			II Corte			III Corte			Total		
	Pos	Exa	P %	Pos	Exa	P %	Pos	Exa	P %	Pos	Exa	P %
2004	5	9	55,5	8	15	53,3	17	25	68	30	49	61,2
2003	27	43	62,8	14	30	46,7	13	17	76,5	54	90	60
2002	9	13	69,2	13	16	81,3	12	17	70,6	34	46	73,9
2001	3	6	50,0	5	7	71,4	5	12	41,6	13	25	52
2000	2	2	100	0	2	-	1	2	50	3	6	50
1999	0	-	-	1	2	50	4	6	66,7	5	8	62,5
1998	0	1	-	1	2	50	2	2	100	3	5	60
1997	0	-	-	1	1	100	0	-	-	1	1	100
1996	0	1	-	0	-	-	0	1	-	0	2	-
1995	0	-	-	0	1	-	0	-	-	0	1	-
1994	0	1	-	0	-	-	0	-	-	0	1	-
1993	1	1	100	0	-	-	0	-	-	1	1	100
1992	1	2	50,0	0	-	-	0	-	-	1	2	50
1991	1	1	100	1	1	100	0	-	-	2	2	100
1989	0	-	-	0	-	-	1	1	100	1	1	100
1988	0	-	-	1	1	100	0	1	-	1	2	50
1984	0	-	-	0	1	-	0	-	-	0	1	-
1945	0	-	-	0	1	-	0	-	-	0	1	-
1935	0	-	-	0	1	-	0	-	-	0	1	-
Noprecis	0	-	-	1	1	100	0	-	-	1	1	100
Negaron	24	43	55,8	30	43	69,8	23	40	57,5	77	126	61,1
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>123</b>	<b>59,3</b>	<b>76</b>	<b>125</b>	<b>60,8</b>	<b>78</b>	<b>124</b>	<b>62,9</b>	<b>227</b>	<b>372</b>	<b>61,0</b>

## ANEXO F

**Tabla 8. Prevalencia y antecedente malárico según década del último episodio, referida por los participantes. Yaguaraparo, 2004.**

Año de último episodio malárico	Pos	Ex	P IC95	Prevalencia					
				Ig M	% IC95	Ig M G	% IC95	Ig G	% IC95
<b>2004*-2000</b>	134	216	<b>62</b> 55,2-68,5	11	<b>5,1</b> (2,7 – 9,2)	53	<b>24,5</b> (19,1 – 30,9)	70	<b>32,4</b> (26,3 – 39,1)
<b>1999 – 1991</b>	13	19	<b>68</b> 43,5-86,4	4	<b>21,1</b> (6,9 – 46,1)	3	<b>15,8</b> (4,2 – 40,5)	6	<b>31,6</b> (13,6 – 56,5)
<b>1989 -1988</b>	2	3	<b>66,7</b> 12,5-98,2	0	<b>0</b>	1	<b>33,3</b> (1,8 – 87,4)	1	<b>33,3</b> (1,8 – 87,4)
<b>No precisa</b>	1	1	100 5,5-100	0	0	0	0	1	100 (5,5 – 100)
<b>Negaron</b>	77	126	<b>61</b> 51,9-69,5	9	<b>7,1</b> (3,5 – 13,5)	29	<b>23,0</b> (16,2 – 31,5)	39	<b>30,9</b> (23,2 – 39,9)
<b>Total</b>	227	372 <sup>a</sup>	<b>61</b> 55,8-65,9	24	<b>6,5</b> (4,2 – 9,6)	86	<b>23,1</b> (18,9 – 27,8)	117	<b>31,5</b> (26,8 – 36,5)

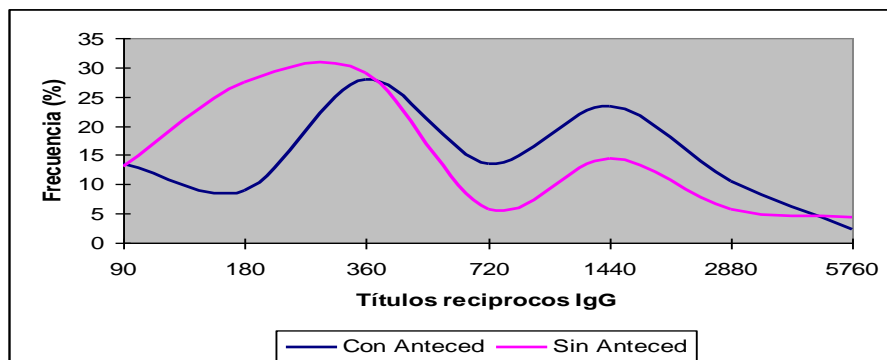
(\*) 2004: enero a octubre. Refirieron antecedente: 150/239=62,7 (IC<sub>95</sub>=56,3-68,8)

(<sup>a</sup>) Se omiten los valores de P=0, en 7 participantes examinados en quienes no se detectaron anticuerpos (1994-1996; 1984; 1945; 1935);

**ANEXO F**

**Tabla 9. Títulos recíprocos para inmunoglobulinas G y totales distribuidos según antecedente malárico. Yaguaraparo, 2004.**

Títulos recíprocos								
Antecedente	90	180	360	720	1440	2880	5760	Total
<b>IgG n (%)</b>								
Sí	18 (13,5)	12 (9,0)	37 (27,8)	18 (13,5)	31 (23,3)	14 (10,5)	3 (2,3)	133 (99,9)
No	9 (13,0)	19 (27,5)	20 (29,0)	4 (5,8)	10 (14,5)	4 (5,8)	3 (4,3)	69 (99,9)
Total	27 (13,4)	31 (15,3)	57 (28,2)	22 (10,9)	41 (20,3)	18 (8,9)	6 (3,0)	202 (100)
<b>IgGAM n (%)</b>								
Sí	18 (12)	18 (12)	39 (26)	21 (14)	38 (25,3)	14 (9,3)	2 (1,3)	150 (99,9)
No	8 (10,3)	16 (20,8)	21 (27,3)	5 (6,5)	17 (22,1)	7 (9,1)	3 (3,9)	77 (100)
Total	26 (11,4)	34 (15,0)	60 (26,4)	26 (11,5)	55 (24,2)	21 (9,3)	5 (2,2)	227 (100)



**Figura 5. Distribución de títulos recíprocos según antecedente malárico. Yaguaraparo, 2004.**



**ANEXO F.**

**Tabla 10. Distribución por edad y sexo del grupo de estudio. Frecuencia de recurrencias parasitarias por grupos de edad. Municipio Cajigal, 2004-2005.**

<b>Grupo de Edad</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Recurrencias</b>
5 a 9	-	3	3	5,7	No
10 a 14	4	2	6	11,3	2
15 a 19	5	5	10	18,9	2
20 a 24	3	3	6	11,3	1
25 a 29	2	3	5	9,5	2
30 a 34	2	4	6	11,3	2
35 a 39	2	5	7	13,3	No
40 a 44	-	2	2	3,8	1
45 a 49	-	4	4	7,5	1
50 a 54	2	-	2	3,8	2
55 a 59	-	2	2	3,8	No
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>33</b>	<b>53</b>	<b>99,9</b>	<b>13</b>

**Tabla 11. Ocupación principal declarada por los participantes en el estudio, en número y porcentaje. Frecuencia de recurrencias parasitarias por categoría. Municipio Cajigal, 2004-2005.**

<b>Ocupación</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Recurrencias</b>
Estudiante	19	35,8	3
Hogar	19	35,8	4
Agricultor	5	9,4	No
Obrero	3	5,6	2
Comerciante	2	3,8	1
Panadero	1	1,8	1
Docente	1	1,8	1
Oficinista	1	1,8	1
Coordinador de Geriátrico	1	1,8	No
Conductor de Taxi	1	1,8	No
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>99,9</b>	<b>13</b>

ANEXO F.

**Tabla 12. Recurrencias parasitarias, según antecedente malárico. Municipio Cajigal, 2004-2005.**

Antecedente malárico	N	Recurrencias	
		n	% (IC 95%)
Sí	38	8	21,1 (9,9 – 32,3)
No	15	5	33,3 (20,4 - 46,2)
Total	53	13	24,5 (12,7 – 36,3)

**Tabla 13. Año y mes del último episodio malárico, según declaración de los participantes con antecedentes. Frecuencia de recurrencias parasitarias. Municipio Cajigal, 2004-2005.**

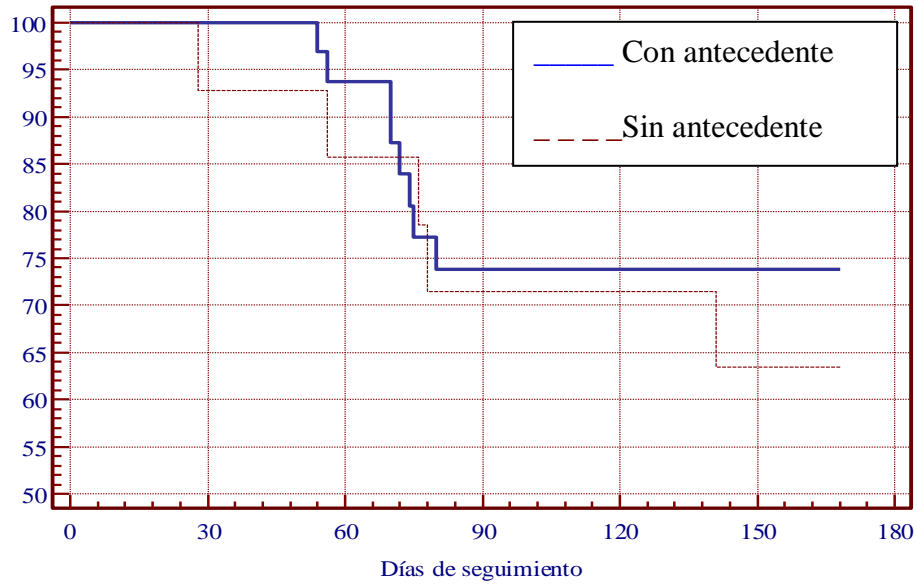
Años	Meses												Total	
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	Con episodios maláricos anteriores*	Recurrencias parasitarias
1986			1										1	No
1990													1	1
1994									1				2	No
1995													1	No
1997													2	No
1998						1							4	2
2000			1										1	No
2002						1	1					1	4	No
2003	1			1		1				1			4	No
2004		2	1	3		2	3	6		1			18	5
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>38</b>	<b>8</b>

## ANEXO F.

**Tabla 14. Orden de declaración de los síntomas al momento del reclutamiento. Frecuencia en número y porcentaje. Municipio Cajigal, 2004-2005.**

Orden de declaración de los Síntomas iniciales					Frecuencia de declaración	
Primero	Segundo	Tercero	Cuarto	Quinto	N	%
Fiebre					9	17,0
Fiebre	Dolor de cabeza				3	5,6
Fiebre	Dolor de cabeza	Escalofríos			3	5,6
Fiebre	Escalofríos				1	1,8
Fiebre	Mareos	Vómitos			1	1,8
Fiebre	Dolor abdominal				1	1,8
Fiebre	Dolor de cabeza	Frío	Dolor muscular		1	1,8
Fiebre	Dolor de cabeza	Debilidad			1	1,8
Fiebre	Dolor de cabeza	Dolor abdominal			1	1,8
Fiebre	Dolor de cabeza	Dolor de huesos	Mareos		1	1,8
Fiebre	Dolor de cabeza	Vómitos			1	1,8
Fiebre	Dolor de cuerpo	Dolor de cabeza			1	1,8
Fiebre	Dolor de huesos	Dolor de cabeza			1	1,8
Fiebre	Escalofríos	Dolor de huesos			1	1,8
Fiebre	Vómitos	Dolor de cabeza			1	1,8
Dolor de cabeza					2	3,7
Dolor de cabeza	Fiebre				2	3,7
Dolor de cabeza	Dolor de huesos	Fiebre			2	3,7
Dolor de cabeza	Fiebre	Escalofríos			1	1,8
Dolor de cabeza	Fiebre	Escalofríos	Dolor de huesos		1	1,8
Dolor de cabeza	Fiebre	Escalofríos	Temblores	Dolor muscular	1	1,8
Dolor de cabeza	Fiebre	Frío			1	1,8
Dolor de cabeza	Fiebre	Mareos	Escalofríos		1	1,8
Dolor de cabeza	Fiebre	Temblor	Dolor muscular		1	1,8
Dolor de cabeza	Vómitos	Dolor de huesos	Fiebre		1	1,8
Dolor de cabeza	Dolor muscular	Fiebre	Náuseas	Temblor	1	1,8
Dolor de cabeza	Escalofríos	Fiebre			1	1,8
Escalofríos	Dolor de cabeza	Dolor de huesos	Fiebre		1	1,8
Escalofríos	Dolor de piernas	Dolor de cabeza			1	1,8
Escalofríos	Fiebre				1	1,8
Dolor de cintura	Dolor de cabeza	Fiebre			1	1,8
Dolor de cuerpo	Frío				1	1,8
Dolor de huesos	Dolor de cabeza	Fiebre	Escalofríos		1	1,8
Dolor de huesos	Fiebre	Malestar general			1	1,8
Dolor en piernas					1	1,8
Dolor en piernas	Dolor de brazos	Fiebre			1	1,8
Mareo	Frío	Fiebre	Dolor de cabeza	Dolor lumbar	1	1,8
Vómitos					1	1,8
<b>Total</b>					<b>53</b>	<b>100</b>

**ANEXO F.**



**Figura 6 . Patrón de recurrencia parasitaria en pacientes con malaria a *Plasmodium vivax* según antecedente malárico. Municipio Cajigal, 2004-2005.**

**ANEXO F.**

**Tabla 15. Opinión de los participantes sobre problemas de salud más importantes en la comunidad, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Problemas de salud	Todos los cortes - Mención						Total	%
	Primera		Segunda		Tercera			
	N	%	N	%	N	%		
Paludismo	273	80,2	11	6,2	6	9,2	290	49,8
Malaria	9	2,6			1	1,5	10	1,7
Fiebre	18	5,3	27	15,3	12	18,5	57	9,8
Fiebre con frío	-	-	1	0,6			1	0,2
Gripe	17	5,0	46	25,9	13	20	76	13,1
Diarrea	5	1,5	27	15,3	7	10,8	39	6,7
Virosis	3	0,9	14	7,9	3	4,6	20	3,4
Asma	2	0,6	5	2,8	1	1,5	8	1,4
Hepatitis	1	0,3	5	2,8	1	1,5	7	1,2
Dolor de cabeza			3	1,7	3	4,6	6	1,0
Palometa			5	2,8	1	1,5	6	1,0
Vómitos			4	2,3	2	3,1	6	1,0
ETS	1	0,3	2	1,1	2	3,1	5	0,9
Hipertensión			3	1,7	2	3,1	5	0,9
Aguas negras/sucias	3	0,9			1	1,5	4	0,7
Dolor de estómago					4	6,2	4	0,7
Dengue			3	1,7			3	0,5
Desnutrición			2	1,1	1	1,5	3	0,5
Alergia	1	0,3	1	0,6			2	0,3
Diabetes	1	0,3	1	0,6			2	0,3
Anemia			2	1,1			2	0,3
Cólera			2	1,1			2	0,3
Enf de piel			2	1,1			2	0,3
Neumonía			2	1,1			2	0,3
Conjuntivitis			1	0,6	1	1,5	2	0,3
Dolores					2	3,1	2	0,3
Electricidad	1	0,3					1	0,2
Asfixia	1	0,3					1	0,2
Embarazo	1	0,3					1	0,2
Parasitosis	1	0,3					1	0,2
Tontera	1	0,3					1	0,2
Tos	1	0,3					1	0,2
Fatiga			1	0,6			1	0,2
Parasitosis			1	0,6			1	0,2
Drogas			1	0,6			1	0,2
Hemiplejía			1	0,6			1	0,2
SIDA			1	0,6			1	0,2
Cancer			1	0,6			1	0,2
Colesterol			1	0,6			1	0,2
Urticaria			1	0,6			1	0,2
Bronquitis					1	1,5	1	0,2
Insumos hospít					1	1,5	1	0,2
<b>Total referencias</b>	<b>340</b>	<b>100</b>	<b>177</b>	<b>100</b>	<b>65</b>	<b>100</b>	<b>582</b>	<b>100</b>

ANEXO F.

**Tabla 16. Opiniones sobre si el paludismo es evitable, molestias por consumo de antimaláricos, eficacia del insecticida y los Servicios de Salud Municipales, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Opiniones	I Corte		II Corte		III Corte		Total	%
	N	%	N	%	N	%		
<b>Se puede evitar</b>								
Sí	95	77,2	99	79,2	99	79,8	293	78,8
No	22	17,9	20	16,0	11	8,9	53	14,2
No Sabe	6	4,9	6	4,8	14	11,3	26	7,0
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>
<b>Molestias por consumo de antimaláricos</b>								
Sí	48	39,0	46	36,8	58	46,8	152	40,9
No	52	42,3	56	44,8	43	34,7	151	40,6
No aplica	23	18,7	23	18,4	23	18,5	69	18,5
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>
<b>Sobre eficacia del insecticida</b>								
Sí	43	35,0	50	40,0	64	51,6	157	42,2
No	53	43,1	51	40,8	41	33,1	145	39,0
A veces	27	22,0	24	18,4	19	15,3	69	18,5
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>
<b>Sobre Servicio Local de Salud</b>								
Buenos	61	49,6	84	67,2	70	56,5	215	57,8
Malos	62	50,4	38	30,4	6	4,8	106	28,5
Regulares	-	-	3	2,4	48	38,7	51	13,7
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>

## ANEXO F

**Tabla 17. Diagnóstico de paludismo por los participantes, según mención de síntomas y signos, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Diagnóstico	Todos los cortes – Mención									
	Primera		Segunda		Tercera		Cuarta		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Fiebre	124	33,3	38	11,6	28	12,5	5	11,1	195	20,1
Fiebre con frío	69	18,5	10	3,0	7	3,1	1	2,2	87	8,9
Frío	39	10,5	52	15,9	19	8,5	2	4,4	112	11,6
Escalofríos	21	5,6	30	9,1	14	6,3	1	2,2	66	6,8
Dolor cabeza	36	9,7	91	27,7	51	22,8	9	20	187	19,3
Dolor cuerpo	19	5,1	31	9,5	28	12,5	4	8,9	82	8,5
Dolor huesos	16	4,3	26	7,9	28	12,5	3	6,7	73	7,5
Vómitos	2	0,5	8	2,4	18	8,0	7	15,6	35	3,6
Debilidad	6	1,6	9	2,7	6	2,7	2	4,4	23	2,4
Malestar	8	2,1	5	1,5	3	1,3	1	2,2	17	1,8
Mareo	4	1,1	2	0,6	5	2,2	3	6,7	14	1,4
Palidez	7	1,8	3	0,9			2	4,4	12	1,2
Temblor/Tembladera	4	1,1	3	0,9	2	0,9			9	0,9
Amarillez	4	1,1	2	0,6	2	0,9	1	2,2	9	0,9
Dolor piernas	1	0,3	4	1,2	2	0,9			7	0,7
Diarrea			4	1,2	1	0,4	2	4,4	7	0,7
Pérdida de apetito	1	0,3	3	0,9	2	0,9			6	0,6
Dolor cintura	4	1,1	1	0,3					5	0,5
Dolor espalda	1	0,3			1	0,4			2	0,2
Dolor cadera	1	0,3							1	0,1
Náusea			1	0,3	3	1,3	1	2,2	5	0,5
Picazón			1	0,3	1	0,4			2	0,2
Sudoración			1	0,3	1	0,4			2	0,2
Dolor ojos					1	0,4	1	2,2	2	0,2
Puyas en manos	1	0,3							1	0,1
Tristeza	1	0,3							1	0,1
Ojos rojos			1	0,3					1	0,1
Tos			1	0,3					1	0,1
Insomnio			1	0,3					1	0,1
Puyas en manos					1	0,4			1	0,1
No sabe	3	0,8							3	0,3
<b>Total referencias</b>	<b>372</b>	<b>100</b>	<b>328</b>	<b>100</b>	<b>224</b>	<b>100</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	<b>969</b>	<b>100</b>

ANEXO F.

**Tabla 18. Conocimientos de los participantes sobre qué cura el paludismo y su causa, según corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Conocimientos	I Corte		II Corte		III Corte		Total	%
	N	%	N	%	N	%		
<b>Cura del paludismo</b>								
Las pastillas del MSDS	79	64,2	92	73,6	89	71,8	260	69,9
Las pastillas+Tto casero	24	19,5	15	12,0	18	14,5	57	15,3
Tratamiento casero	4	3,3	9	7,2	4	3,2	17	4,6
Tto casero +las pastillas	5	4,1	4	3,2	7	5,6	16	4,3
Pastillas+desparasitación	5	4,1	5	4,0	6	4,8	16	4,3
No sabe	5	4,1	-	-	-	-	5	1,3
Otro*	1	0,8	-	-	-	-	1	0,3
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>
<b>Causa del paludismo</b>								
El zancudo/el mosquito/la plaga	83	67,5	82	65,6	95	76,6	260	69,9
Un parásito	8	6,5	7	5,6	10	8,1	25	6,7
Aguas limpias estancadas	1	0,8	1	0,8	2	1,6	4	1,1
Aguas sucias estancadas	12	9,8	25	20,0	10	8,1	47	12,6
Basuras	1	0,8	-	-	3	2,4	4	1,1
No sabe	17	13,8	9	7,2	4	3,2	30	8,1
Otro	1	0,8	1	0,8	-	-	2	0,5
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>

(\*) : “eso no lo mata pastilla, solo lo controla, entonces eso es un calmante que le estan dando a uno ahora”



ANEXO F.

Tabla 19. Conocimientos sobre cómo se puede evitar el paludismo, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.

Se evita	Todos los cortes - Mención						Total	%
	Primera		Segunda		Tercera			
	N	%	N	%	N	%		
Fumigando	62	21,5	31	28,4	3	21,4	96	23,4
Evitando aguas estancadas	93	32,3					93	22,6
Con el tratamiento	63	21,9	5	4,6	3	21,4	71	17,3
Casa y ambiente limpios	18	6,3	37	33,9	3	21,4	58	14,1
Evitando basuras	13	4,5	14	12,8			27	6,6
Usando mosquitero	12	4,2	3	2,7	2	14,3	17	4,1
Con remedios caseros	6	2,1	5	4,6			11	2,7
Protegiendo las ventanas	3	1	6	5,5	2	14,3	11	2,7
Educando a la gente	2	0,7	5	4,6			7	1,7
Limpiando	4	1,4					4	0,9
Abatizando	1	0,3			1	7,1	2	0,5
Eliminando mosquitos	2	0,7					2	0,5
Eliminando la plaga	2	0,7					2	0,5
Eliminando "esos" animales	1	0,3					1	0,2
Haciendo estudios	2	0,7					2	0,5
Yéndose del lugar	1	0,3					1	0,2
Matando la larva	1	0,3					1	0,2
Tapando depósitos de agua	1	0,3					1	0,2
Evitando la plaga	1	0,3					1	0,2
Limpiando zanjas			1	0,9			1	0,2
Evitando los mosquitos			1	0,9			1	0,2
Usando repelentes			1	0,9			1	0,2
Otras			6*	-			6*	-
<b>Total referencias<sup>1</sup></b>	<b>288</b>	<b>100</b>	<b>109*</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>411*</b>	<b>100</b>

(1) 78 participantes distribuidos en los tres cortes para la primera mención, declararon no saber, representando 21% (78/372); (\*) No se incluyen en la tabla: "antes de nacer ya daba paludismo", "buscar de qué proviene y solución", "en la laguna se cría parásito", "evitar que paren moscas en agua", "si no te atiendes te mueres" "que no pique la plaga"; Un solo participante declaró como cuarta mención "usando ropa larga"

ANEXO F.

**Tabla 20. Primera acción ante la fiebre, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Acción	I Corte		II Corte		III Corte		Total	%
	N	%	N	%	N	%		
Va a sacarse la sangre/a tomarse la lámina	71	57,7	74	59,2	57	46,0	202	54,3
Espera/Busca al Cazador	3	2,4	3	2,4	-	-	6	1,6
Se toma algo (medicamento/casero)	34	27,6	43	34,4	56	45,2	133	35,8
Otro	15	12,2	5	4,0	11	8,9	31	8,3
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>

**Tabla 21. Prácticas: declaración de uso de mosquitero y acciones para combatir la plaga, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Prácticas	I Corte		II Corte		III Corte		Total	%
	N	%	N	%	N	%		
<b>Usa mosquitero</b>								
Sí	17	13,8	19	15,2	8	6,5	44	11,8
No	106	86,2	106	84,4	116	93,5	328	88,2
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>
<b>Acciones para combatir la plaga</b>								
Usa mosquitero	3	2,4	7	5,6	3	2,4	13	3,5
Usa ventilador	34	27,6	41	32,8	34	27,4	109	29,3
Usa humo/plaquitas/plagatox	77	62,6	71	56,0	81	65,3	229	61,3
Nada	8	6,5	6	4,8	6	4,8	20	5,4
Limpia	1	0,8			-	-	1	0,5
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	<b>124</b>	<b>100</b>	<b>372</b>	<b>100</b>

**ANEXO F.**

**Tabla 22. Preferencias declaradas para búsqueda de atención en salud, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004**

Preferencia	Todos los cortes - Mención				Total	
	Primera		Segunda			
	N	%	N	%	N	%
Hospital	287	77,2	41	58,6	328	74,2
Ambulatorio	62	16,6	6	8,5	68	15,4
Carúpano	8	2,2	14	20,0	22	4,9
Caracas	4	1,0	4	5,7	8	1,8
Cazadora	4	1,0	2	2,9	6	1,4
Irapa	2	0,5			2	0,5
Malariología	1	0,3			1	0,2
Margarita	1	0,3			1	0,2
Río Seco	1	0,3			1	0,2
Se trata en su casa	1	0,3			1	0,2
Ninguna parte	1	0,3			1	0,2
Río Caribe			2	2,9	2	0,5
Barrio Adentro			1	1,4	1	0,2
<b>Total</b>	<b>372</b>	<b>100</b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>442</b>	<b>100</b>

**ANEXO F.**

**Tabla 23. Frecuencia de molestias declaradas por consumo de antimaláricos, por corte epidemiológico. Yaguaraparo, 2004.**

Molestias	Todos los cortes - Mención						Total	%
	Primera		Segunda		Tercera			
	N	%	N	%	N	%		
Mareo	38	25,5	12	13,8	4	11,4	54	19,9
Dolor estómago	18	12,1	6	6,9	1	2,9	25	19,9
Picazón	32	21,5	3	3,4	2	5,7	37	13,7
Insomnio	9	6,0	16	18,4	6	17,1	31	11,4
Vómitos	14	9,4	11	12,6	4	11,4	29	10,7
Perdida apetito	4	2,7	11	12,6	5	14,3	20	7,4
Acidez	10	6,7	1	1,1	1	2,9	12	4,4
Náusea	3	2,0	7	8,0			10	3,7
Dolor cabeza	2	1,3	6	6,9	1	2,9	9	3,3
Malestar	4	2,7	3	3,4	1	2,9	8	2,9
Debilidad	1	0,7	4	4,6	2	5,7	7	2,6
Gastritis	3	2,0					3	1,1
Amarillez	1	0,7	1	1,1	1	2,9	3	1,1
Fiebre	1	0,7	2	2,3			3	1,1
Sueño	1	0,7	1	1,1	1	2,9	3	1,1
Puyas en manos	1	0,7	1	1,1			2	0,7
Hipotensión	1	0,7			1	2,9	2	0,7
Alergia	1	0,7			1	2,9	2	0,7
Palpitaciones			1	1,1	1	2,9	2	0,7
Dermatitis	1	0,7					1	0,4
Fiebre con frío	1	0,7					1	0,4
Diarrea	1	0,7					1	0,4
Disminuye conciencia	1	0,7					1	0,4
Distens abdominal	1	0,7					1	0,4
Escalofríos			1	1,1			1	0,4
Ardor ojos					1	2,9	1	0,4
Intranquilidad					1	2,9	1	0,4
Visión borrosa					1	2,9	1	0,4
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100</b>	<b>87</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>271</b>	<b>100</b>

