

CONTROL Y ELIMINACIÓN DEL PALUDISMO POR *PLASMODIUM VIVAX* INFORME TÉCNICO



Organización
Mundial de la Salud

CONTROL Y ELIMINACIÓN DEL PALUDISMO POR *PLASMODIUM VIVAX* INFORME TÉCNICO



Organización
Mundial de la Salud

Catalogación por la Biblioteca de la OMS:

Control y eliminación del paludismo por plasmodium vivax: informe técnico.

1.Malaria Vivax – prevención y control. 2.Malaria Vivax – epidemiología. I.Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 350924 2

(Clasificación NLM: WC 765)

© Organización Mundial de la Salud, 2016

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int).

Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS a través del sitio web de la OMS.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Este documento fue escrito originalmente en inglés y la oficina de OMS de la Región de la Américas es la única responsable de la traducción al español.

Producción de los mapas: Programa Mundial sobre Malaria, OMS e Información sobre Salud Pública y Sistemas de Información Geográfica, OMS.

Diseño y maquetación: ACW, Londres (Reino Unido): www.acw.uk.com

Fotos: portada y páginas 1, 21, 41, 45 y 47: © Fondo Mundial/John Rae

Consulte las versiones más recientes de todos los documentos en el sitio web del Programa Mundial sobre Malaria: <http://www.who.int/malaria>

Printed in France

Índice

Nota de agradecimiento	v
Prefacio	vi
Abreviaciones	vii
Sinopsis	1
1 El reto del paludismo por <i>P. vivax</i>	2
1.1 Distribución geográfica de la infección e incidencia de la enfermedad	2
1.2 Características biológicas y retos al control	8
1.3 Espectro de la enfermedad	18
1.4 Riesgo de enfermedad grave y muerte	19
2 Estrategias para el control y la eliminación del paludismo por <i>P. vivax</i>	22
2.1 Control de los vectores	22
2.2 Quimioprofilaxis	25
2.3 Diagnóstico de las infecciones por <i>P. vivax</i>	26
2.4 Diagnóstico del déficit de G6PD	28
2.5 Tratamiento del paludismo no complicado por <i>P. vivax</i>	30
2.6 Tratamiento del paludismo grave por <i>P. vivax</i>	34
2.7 Farmacorresistencia	36
2.8 Vigilancia	38
3 Innovaciones necesarias	42
3.1 Desarrollo de nuevas herramientas y estrategias	42
3.2 Biología y epidemiología del paludismo por <i>P. vivax</i>	44
4 Desarrollo de la respuesta a <i>P. vivax</i>	46
5 Referencias	48

Nota de agradecimiento

El Programa Mundial sobre Malaria (GMP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) está muy agradecido a numerosas instituciones y personas que contribuyeron a la elaboración del presente informe técnico sobre el control y la eliminación del paludismo por *Plasmodium vivax*.

Dicha elaboración fue liderada por un Comité Directivo integrado por Kevin Baird (Unidad de Investigación Clínica Eijkman-Oxford, Yakarta, Indonesia [Presidente]), Quique Bassat (Instituto de Salud Global Barcelona [ISGlobal], Barcelona, España), Stephan Duparc (Operación Medicamentos Antipalúdicos [MMV], Ginebra, Suiza), Patrick Kachur (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC], Atlanta, EE.UU.), Kamini Mendis (consultor independiente, Colombo, Sri Lanka), Ric Price (Escuela de Investigación Sanitaria Menzies, Darwin, Australia) y Nick White (Unidad de Investigación sobre Medicina Tropical Mahidol Oxford, Bangkok, Tailandia).

El informe fue coordinado conjuntamente y recibió aportaciones de los miembros del mencionado Comité Directivo, así como de las instituciones y personas integrantes del Comité de Redacción (en orden alfabético): Michael Bangs (International SOS, PT Freeport Indonesia, Kuela Kencana, Papua, Indonesia); John Barnwell (Malaria Branch, CDC, EE.UU.), Andrea Bosman, Richard Cibulskis, Abraham Mnzava y Erin Shutes (GMP, OMS, Suiza); Brice Campo y Penny Grewal Daumerie (MMV, Suiza); A.C. Dhariwal (Programa Nacional de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Dirección General de Servicios de Salud, Ministerio de Salud y Bienestar Familiar, India); Simon Hay (Wellcome Trust Senior Research Fellowship, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte); Jeff Hii (Malaria Consortium, Bangkok, Tailandia); Rosalind Howes (Proyecto Atlas de Malaria, Universidad de Oxford, Reino Unido y Center for Global Health & Diseases, Universidad Case Western Reserve, EE.UU.), Anatoly Kondrashin (Primera Universidad Médica Estatal de Moscú Sechenov, Federación de Rusia); Toby Leslie y Shunmay Yeung (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido); Rossitza

Mintcheva (consultora de GMP, OMS, Bulgaria); Ivo Mueller (Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall, Australia); Piero Olliaro (Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, OMS, Suiza), Jetsumon Prachumsri (Centro Mahidol de Investigación sobre Vivax, Tailandia); Dennis Shanks (Instituto de Malaria del Ejército, Australia); Georges Snounou (Universidad Pierre y Marie Curie, Francia); Neena Valecha (Instituto Nacional de Investigación sobre Malaria, India); Mar Velarde (ISGlobal, Barcelona, España); Michael White (Escuela de Salud Pública, Imperial College, Reino Unido); Rajitha Wickremasinghe (Universidad de Kelaniya, Sri Lanka) y Chansuda Wongsrichanalai (consultor de GMP, OMS, Tailandia).

Asimismo agradecemos las perspicaces observaciones al presente informe hechas por nuestros colegas: Pedro Alonso, Cristin Fergus, Michael Lynch y Pascal Ringwald (GMP, OMS), Hoda Atta (Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental), Keith Carter (Oficina Regional de la OMS para Américas), Eva-Maria Christophel (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental), Elkhan Gasimov (Oficina Regional de la OMS para Europa), Issa Sanou (Oficina Regional de la OMS para África) y Leonard Ortega (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental). También reconocemos con agradecimiento la labor de las siguientes personas y organizaciones: de Andrea Alleje y Eva Kakyomya (GMP, OMS) por su asistencia administrativa; de Jaya Banerji y Adrienne MacDonald (MMV) por sus actividades de comunicación y de relación con los medios de información; de Richard Cibulskis, Chansuda Wongsrichanalai y Laurent Bergeron (GMP, OMS) por la gestión global del proyecto; de Hilary Cadman por la edición técnica del informe; de Jakob Quirin (OMS) por el examen jurídico y la aprobación de los mapas; y del equipo de ACW (Londres, Reino Unido) por el diseño y la maquetación del informe.

Cualquier error u omisión será responsabilidad de los autores.

Se agradece la financiación recibida de MMV para la producción del presente informe.

Prefacio

La *Estrategia técnica mundial contra la Malaria 2016–2030* fija las metas más ambiciosas para el paludismo o malaria desde la era de la erradicación, a saber: eliminar la enfermedad en 35 países, como mínimo, y reducir las tasas mundiales de incidencia y mortalidad en un 90%. *Plasmodium vivax* supone un gran reto a la consecución de esas metas. Las estimaciones de 2013 lo consideran responsable de 16 millones de casos en el mundo, y de aproximadamente la mitad de los casos de paludismo fuera de África. Predomina en países que son candidatos óptimos a la eliminación, y es responsable de más del 70% de los casos que se producen en países con menos de 5000 casos anuales. Además de suponer un reto a la eliminación, *P. vivax* también es reconocido, cada vez más, como causa de infecciones que pueden ser tan debilitantes como el paludismo por *P. falciparum* y producir enfermedad grave y muerte.

Los principios del control del paludismo por *P. vivax* son los mismos que para el paludismo por *P. falciparum*, pero los programas se encuentran con problemas a la hora de hacer uso de las herramientas disponibles para luchar contra *P. vivax*. En muchas zonas en las que el paludismo por *P. vivax* es frecuente, los mosquitos pican al inicio del anochecer y se alimentan y descansan al aire libre. Por consiguiente, los mosquiteros tratados con insecticidas (MTI) y el rociado residual intradomiciliario (RRI) pueden ser menos eficaces para reducir la transmisión de *P. vivax*. La fase sanguínea de las infecciones por *P. vivax* presenta a menudo baja densidad de parásitos y puede pasar desapercibida con la microscopía habitual o las pruebas de diagnóstico rápido (PDR); la fase de hipnozoíto latente en los hepatocitos, que puede ocasionar múltiples recidivas, es totalmente indetectable con los métodos diagnósticos actuales. Además, es frecuente la producción de gametocitos, y la transmisión del parásito al mosquito, antes de que aparezcan los síntomas. Para tratar la fase hepática solo hay una opción, la primaquina, que requiere un tratamiento de 14 días que los pacientes pueden no cumplir plenamente. La primaquina está contraindicada en pacientes con formas graves de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), y no se puede administrar a embarazadas ni a menores de 6 meses.

Las pruebas actuales para determinar si los pacientes tienen o no déficit de G6PD no suelen ser aptas para uso en centros sanitarios periféricos, que es donde la mayoría de los pacientes buscan tratamiento.

El control más eficaz del paludismo por *P. vivax* y su eliminación final necesitan una mejor comprensión de cómo hacer el mejor uso de los instrumentos existentes para luchar contra *P. vivax* y de cómo ampliar su cobertura a poblaciones que en la actualidad no se benefician de ellos. Asimismo requieren que se desarrollen nuevas herramientas que ayuden a reducir la transmisión de *P. vivax* y a aumentar la capacidad de los programas de paludismo para detectar y tratar las infecciones. Los donantes internacionales y los gobiernos nacionales tienen que invertir en las medidas adicionales necesarias para ampliar la lucha contra el paludismo por *P. vivax* y en la investigación necesaria para desarrollar nuevas herramientas. Una respuesta integral al paludismo por *P. vivax* librerá a algunas de las poblaciones más vulnerables de una enfermedad importante que perturba la vida escolar y laboral, y que puede ser mortal. Si se consigue vencer el paludismo por *P. vivax* no solo se alcanzarán las metas internacionales para eliminar el paludismo en 35 países para 2030, sino que se allanará el camino para la erradicación final de esta antigua enfermedad.



Dr Pedro L. Alonso

Director del Programa Mundial sobre Malaria, OMS

Abreviaciones

CYP2D6	isoenzima del citocromo P450
G6PD	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GMP	Programa Mundial sobre Malaria, OMS
IC	intervalo de confianza
MTI	mosquiteros tratados con insecticidas
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	índice de probabilidad (<i>odds ratio</i>)
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PDR	pruebas de diagnóstico rápido
RRI	rociado residual intradomiciliario
TCA	tratamiento combinado basado en la artemisinina

Sinopsis

Plasmodium vivax es causa de una importante morbilidad y mortalidad, y plantea retos singulares al control y eliminación del paludismo. De los cuatro plasmodios causantes de paludismo en el ser humano, es el que tiene una distribución geográfica más amplia, y el responsable de cerca de la mitad de los casos de paludismo fuera del África subsahariana. Se producen casos graves y muertes debidos al paludismo por *P. vivax* en todas las regiones endémicas. En las zonas en que coexisten *P. vivax* y *P. falciparum*, la incidencia de aquél disminuye con menor rapidez que la de éste. Así pues, *P. vivax* sigue siendo la principal causa de paludismo en esas zonas y el principal obstáculo a la eliminación de la enfermedad.

El control y la eliminación del paludismo por *P. vivax* plantea retos distintos de los presentados por *P. falciparum*, puesto que el primero tolera una gama más amplia de condiciones ambientales y puede transmitirse de las personas infectadas a los mosquitos antes de que aquellas presenten síntomas. Por consiguiente, el tratamiento rápido y eficaz tiene menos influencia en la transmisión de *P. vivax* que en la de otras especies de plasmodios. Los métodos de control convencionales consistentes en minimizar el contacto humano con los mosquitos vectores —mediante los MTI y el RRI— pueden ser menos eficaces frente a *P. vivax*, puesto que en muchas zonas en las que este predomina los vectores pican al inicio del anochecer y se alimentan y descansan al aire libre. Además, el control de los vectores no repercute en el reservorio humano de parásitos residentes en el hígado en fase de hipnozoítos, que son responsables de una considerable proporción de la morbilidad.

La detección y el tratamiento del paludismo por *P. vivax* resultan difíciles porque la parasitemia suele ser baja, en comparación con la de *P. falciparum*, y porque las pruebas diagnósticas actuales no permiten detectar las formas latentes residentes en el hígado. De ahí que pueda haber un gran reservorio de personas infectadas que no saben que lo están y que solo se diagnostican cuando recidivan. Además, la eliminación de *P. vivax* en fase hepática requiere un tratamiento de 14 días con primaquina, fármaco que puede producir efectos colaterales graves (anemia hemolítica) en pacientes con formas graves de déficit de G6PD. Las pruebas de detección de este déficit plantean dificultades técnicas y son relativamente caras; ello hace que muchos clínicos sean reacios a prescribir primaquina a pacientes cuya actividad

de la G6PD desconocen. Resulta difícil ponderar este riesgo frente a la posibilidad de que se produzcan episodios clínicos repetidos, con su correspondiente riesgo de enfermedad debilitante o potencialmente mortal y de transmisión ulterior a otras personas.

El éxito del control y la eliminación del paludismo por *P. vivax* requiere otras intervenciones específicas: medidas dirigidas a los mosquitos que pican y descansan al aire libre cuando estos representan la principal fuente de transmisión; lograr que los servicios de microscopía sean capaces de detectar las infecciones con baja densidad de *P. vivax* o que se utilicen PDR bivalentes en zonas donde coexistan *P. falciparum* y *P. vivax*; a ser posible, realización de pruebas de detección del déficit de G6PD a todos los pacientes antes de administrarles primaquina; y tratamiento de las fases tanto sanguínea como hepática del paludismo por *P. vivax*. El paludismo por *P. vivax* tiene que quedar reflejado adecuadamente en los planes mundiales, regionales y nacionales de control y eliminación de la enfermedad. Además, la ejecución de esos planes debe monitorearse a intervalos regulares con indicadores sobre la cobertura programática y la incidencia de la enfermedad que sean específicos para *P. vivax*.

Un control más eficaz del paludismo por *P. vivax* y su futura eliminación requieren nuevas herramientas, en particular contra el reservorio de hipnozoítos, que en la actualidad escapa a la mayoría de los métodos de detección y tratamiento. También son necesarias inversiones en investigación y progresos en el desarrollo de nuevas herramientas.

En muchos países endémicos, las comunidades más pobres y marginadas corren los mayores riesgos asociados al paludismo por *P. vivax*, además de tener el menor acceso a servicios eficaces de prevención, diagnóstico y curación. Por ejemplo, las embarazadas y los lactantes no pueden recibir primaquina para prevenir las múltiples recidivas. El control y la eliminación del paludismo por *P. vivax* requiere un compromiso para eliminar los obstáculos que encuentran las poblaciones afectadas para acceder a las intervenciones. Por consiguiente, dicho control y eliminación es en gran parte un problema de desarrollo ligado de forma indisoluble al fortalecimiento de los sistemas de salud, la reducción de la pobreza y la equidad.

1. EL RETO DEL PALUDISMO POR *P. VIVAX*

1.1 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA INFECCIÓN E INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD

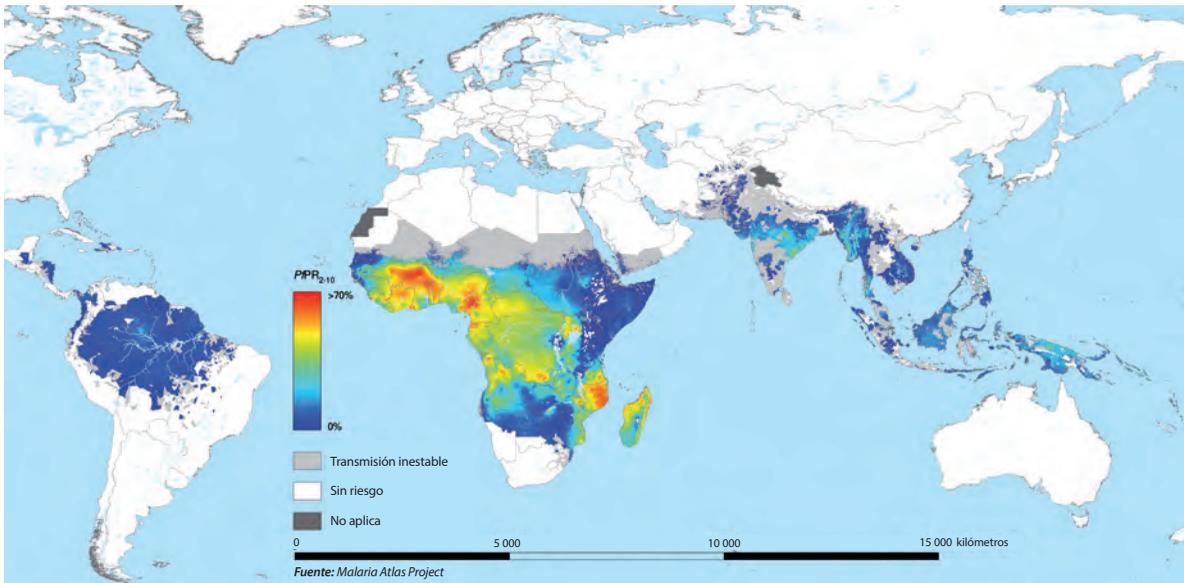
De los cuatro plasmidios causantes de paludismo humano, *P. vivax* es el que tiene la distribución geográfica más amplia, de modo que aproximadamente un 35% de la población mundial está en riesgo de contraerlo (1) (Fig. 1.1). La distribución de *P. vivax* depende de:

- la distribución de los mosquitos vectores apropiados; hay más de 70 especies de mosquitos anofelinos capaces de transmitir el paludismo por *P. vivax* (2), aunque se cree que solo 40 de ellas contribuyen de forma significativa a su transmisión (3);
- las condiciones climáticas que permiten el desarrollo del parásito en el vector, sobre todo la temperatura (4);
- la genética humana, en particular la distribución de un rasgo conocido como negatividad Duffy, que es frecuente en muchas poblaciones africanas, pero rara en el resto del mundo. En personas sin el antígeno Duffy los eritrocitos son muy resistentes a la infección por *P. vivax*. Así pues, *P. vivax* es raro en muchas partes de África, aunque los datos obtenidos en viajeros de retorno de ese continente indican que puede tener una baja endemicidad en casi todos los países del África subsahariana (5).

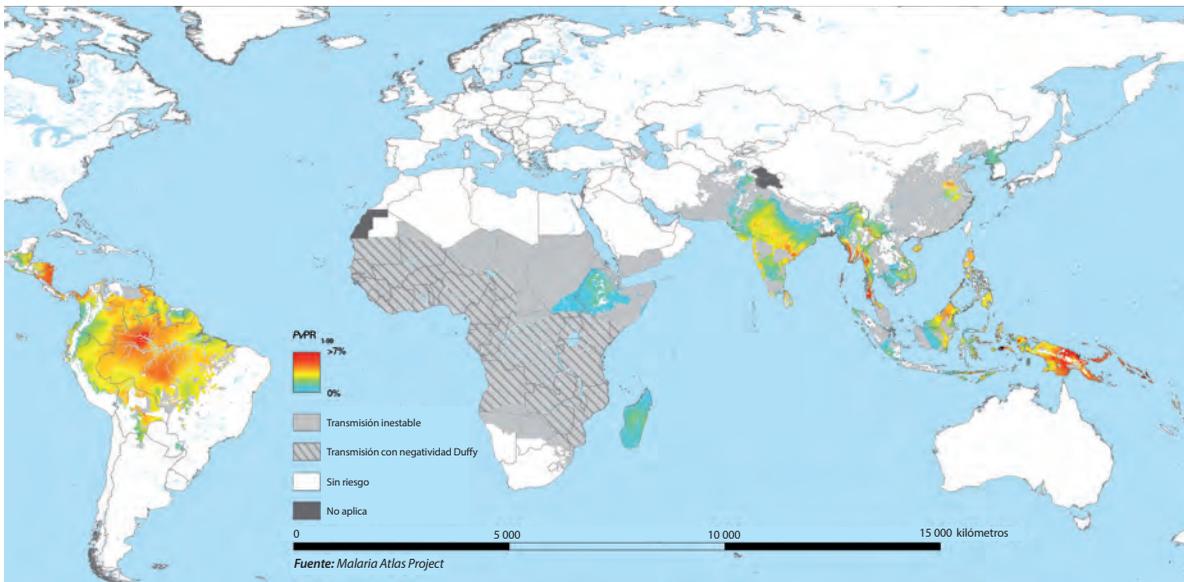
La distribución actual de *P. vivax* también refleja el éxito de las medidas de control del paludismo. El número de países que han notificado casos de infección por *P. vivax* adquiridos localmente ha disminuido de 58 a 49 entre 2000 y 2013.

Fig. 1.1. Distribución espacial de *P. falciparum* y *P. vivax*

(a) Estimación de la tasa de prevalencia anual media de *P. falciparum*, estandarizada para el intervalo de 2 a 10 años de edad ($PfPR_{2-10}$); se muestra en tonos de azul a rojo en un intervalo de 0% a > 70% (6).



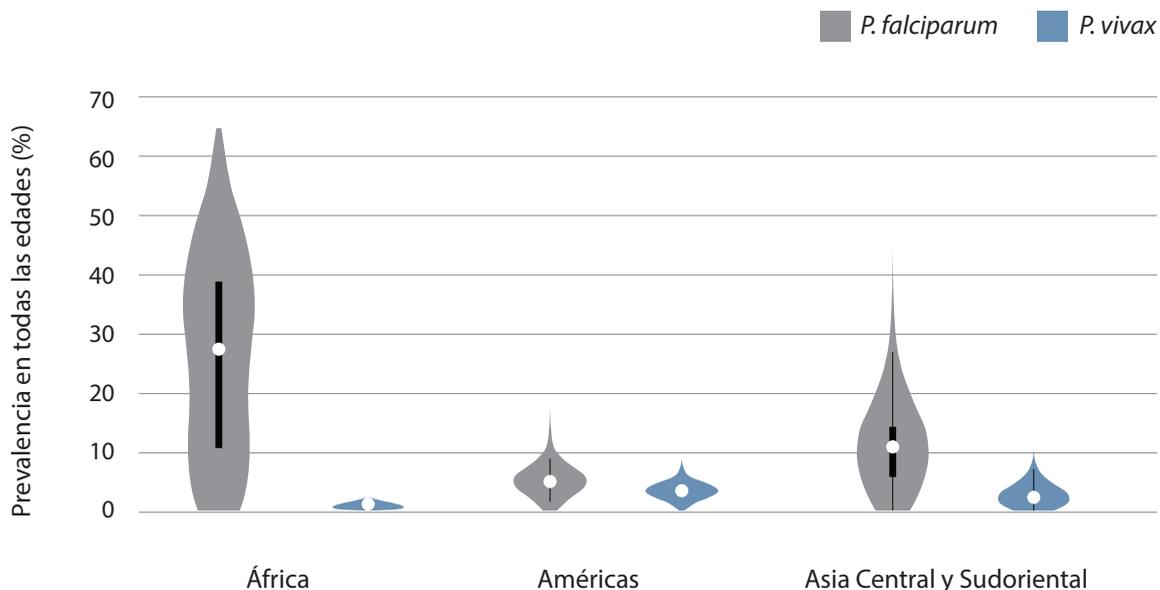
(b) Estimación de la tasa de prevalencia anual media de *P. vivax* estandarizada para el intervalo de 1 a 99 años de edad ($PvPR_{1-99}$); se muestra en tonos de azul a rojo en un intervalo de 0% a 7% (1).



Nota: Las zonas en las que se prevé que la frecuencia de la negatividad del gen Duffy sea > 90% se muestran sombreadas. Las zonas en gris oscuro son aquellas con transmisión inestable (casos notificados anualmente < 0,1/1000/año).

A nivel mundial, las tasas de prevalencia de *P. vivax* oscilan generalmente entre el 0% y el 7% en las poblaciones afectadas (1). Las tasas de prevalencia de *P. vivax* son generalmente menores que las estimadas para *P. falciparum* (Fig. 1.2). Sin embargo, en muchos lugares del mundo, especialmente fuera de África, *P. vivax* es más frecuente que *P. falciparum*.

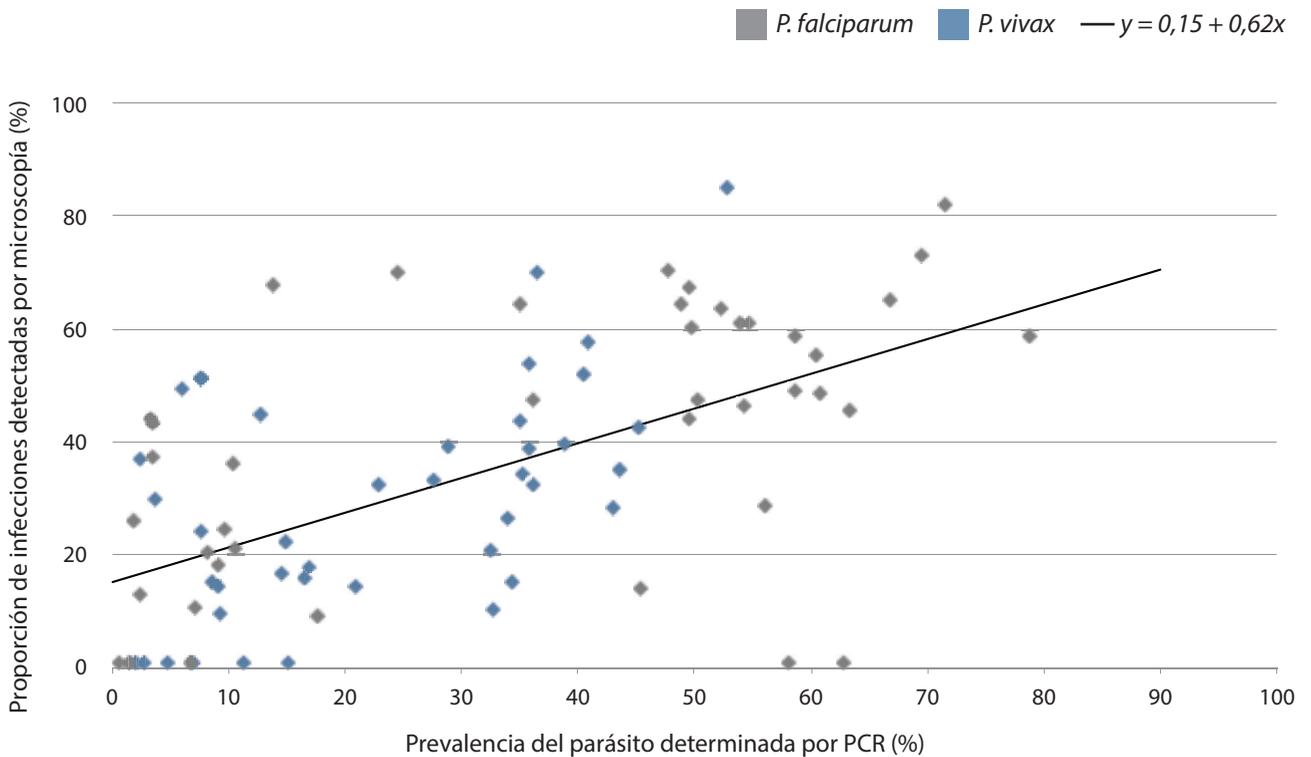
Fig. 1.2. Comparación de la prevalencia de *P. falciparum* y *P. vivax* por región geográfica



Nota: Las áreas sombreadas muestran un gráfico de densidad *kernel* de la prevalencia del parásito en cada región geográfica. La anchura de las áreas sombreadas representa la frecuencia relativa de los diversos niveles de prevalencia. La barra central negra representa el rango intercuartílico y los círculos blancos indican los valores medianos —tomado de Battle et al. (7)— valores de prevalencia tomados de las superficies de endemicidad de *P. falciparum* y *P. vivax* (1,6).

Los estudios de población en los que se utiliza la microscopía o las PDR no detectan todas las infecciones. La proporción de infecciones detectadas por microscopía o PDR disminuye a medida que se reduce la prevalencia del parásito (Fig. 1.3). La proporción de infecciones detectadas por microscopía parece ser similar para *P. falciparum* y *P. vivax* cuando las tasas de infección son equivalentes. Sin embargo, la proporción de infecciones no detectadas puede ser globalmente mayor en el caso de *P. vivax* que en el de *P. falciparum*, puesto que las tasas de prevalencia de *P. vivax* son generalmente menores.

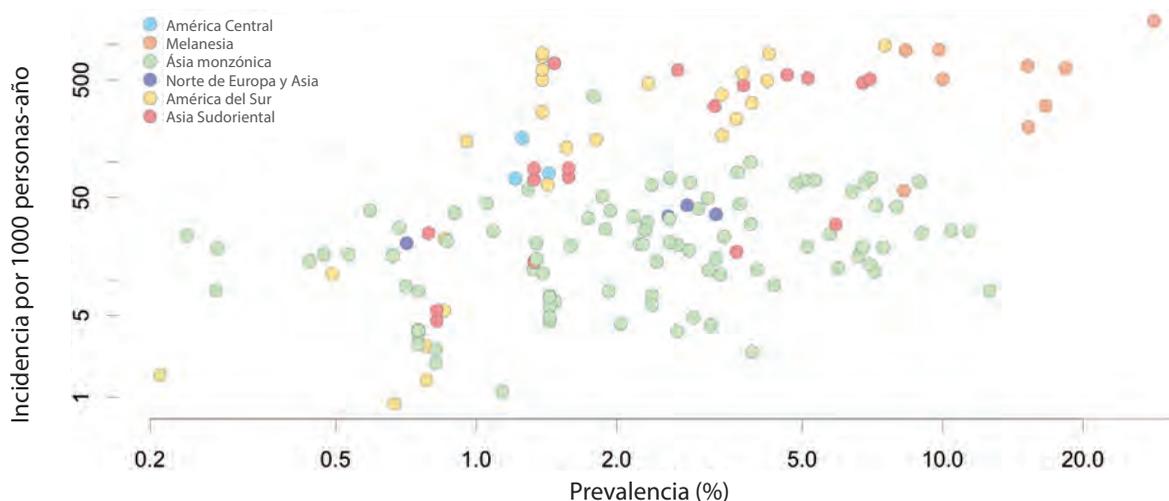
Fig. 1.3. Proporción de infecciones por *P. falciparum* y por *P. vivax* detectadas por microscopía o por la reacción en cadena de la polimerasa



Nota: Derivado de los datos presentados por Okell et al. (8), información suplementaria.

Solo se muestran los estudios en los que se detectaron tanto *P. vivax* como *P. falciparum*. De los 44 datos para cada especie, todos se refieren a todos los grupos de edad, excepto cuatro en los que solo se consideraron los menores de 5 años.

Hay una correlación positiva entre la incidencia de casos de paludismo por *P. vivax* y la prevalencia del parásito. Sin embargo, hay variaciones considerables de las tasas de incidencia de casos con todos los niveles de prevalencia del parásito (Fig. 1.4). Esto se explica en parte por diferencias geográficas en la relación entre incidencia y prevalencia.

Fig. 1.4. Relación entre la incidencia de casos de paludismo por *P. vivax* y la prevalencia del parásito

Nota: Diagrama de dispersión de 176 registros concomitantes de la incidencia y la prevalencia de *P. vivax*; tomado de Battle et al (7).

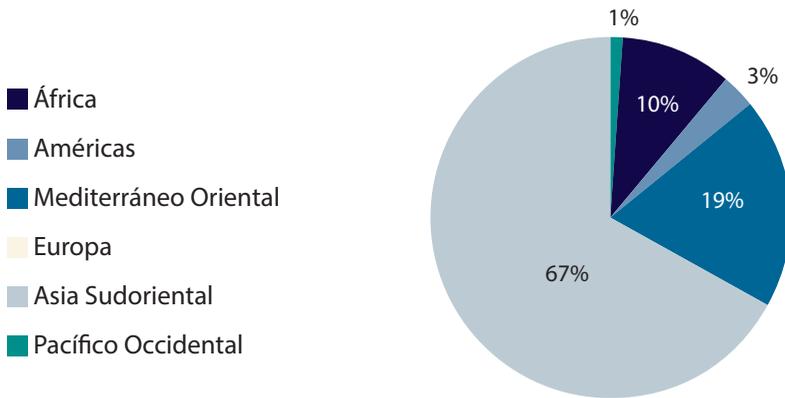
En 2013, el número mundial estimado de casos sintomáticos de paludismo por *P. vivax* fue de 15,8 millones (intervalo de incertidumbre 11,9-22,0 millones), de los cuales dos terceras partes se produjeron en la Región de Asia Sudoriental de la OMS (Tabla 1.1, Fig. 1.5a) (9). El paludismo por *P. vivax* representó en 2013 el 8% de todos los casos mundiales estimados de paludismo, el 47% de los casos fuera del África subsahariana, y menos del 1% de los casos en la Región de África de la OMS (Fig. 1.5b). Estas estimaciones de la OMS pueden infravalorar la verdadera carga de paludismo por *P. vivax*, porque a veces puede haber síntomas clínicos sin parasitemia detectable y porque algunas infecciones mixtas pueden clasificarse como debidas a *P. falciparum*, que tiende a presentar mayor densidad de parásitos.

Tabla 1.1 Casos estimados de paludismo sintomático por *P. vivax*, por región de la OMS en 2013 (9)

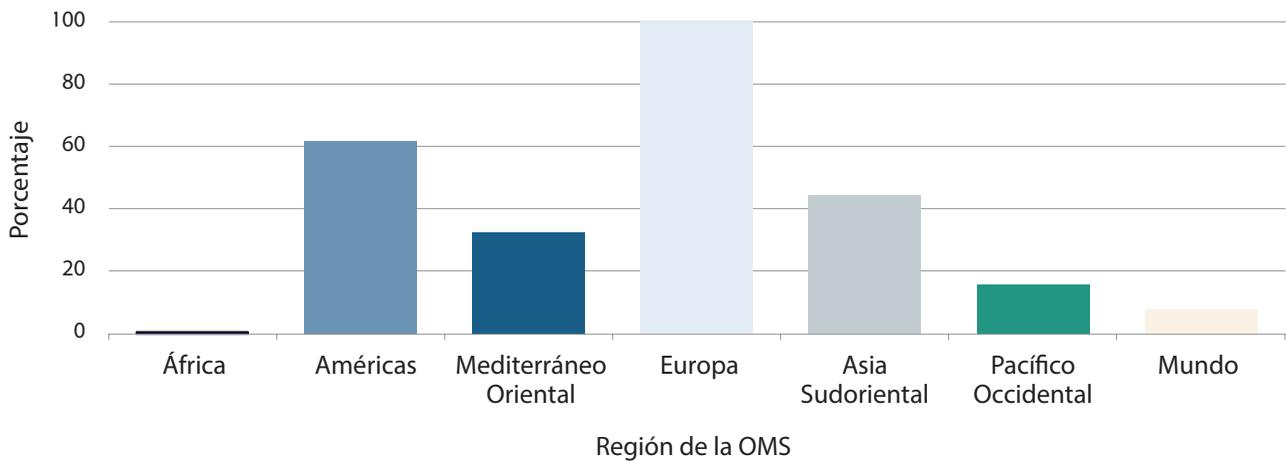
Región	Casos estimados por <i>P. vivax</i> (miles)			Casos estimados por todas las especies (miles)		
	Estimación	Inferior	Superior	Estimación	Inferior	Superior
África	1 400	1 000	1 700	163 000	90 000	243 000
Américas	500	400	600	700	600	900
Mediterráneo Oriental	3 000	2 300	3 800	9 000	6 000	14 000
Europa	2	2	2	2	2	2
Asia Sudoriental	11 000	7 000	17 000	24 000	17 000	36 000
Pacífico Occidental	200	100	400	1 000	1 000	2 000
Mundo	15 800	11 900	22 000	198 000	124 000	283 000
Fuera del África subsahariana	14 200	10 200	20 300	30 000	22 400	41 500

Fig. 1.5. Distribución de los casos sintomáticos de paludismo por *P. vivax*, por región de la OMS, 2013

(a) Porcentajes del número mundial de casos de *P. vivax* correspondientes a cada Región de la OMS. (Fuente: OMS)

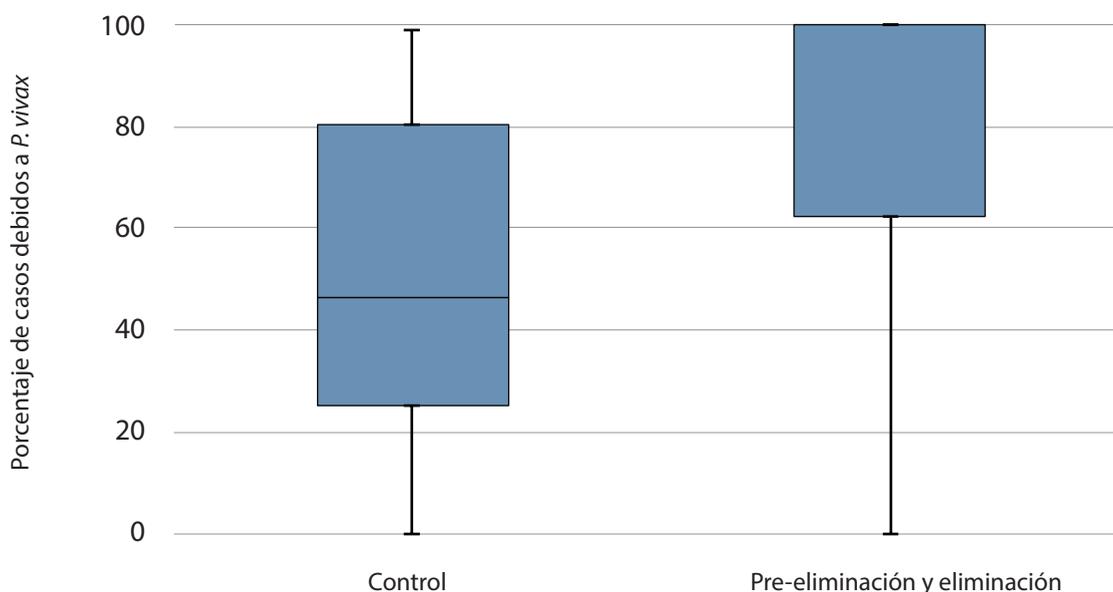


(b) Porcentajes del total de casos (*P. vivax* más *P. falciparum*) debidos a *P. vivax* en cada región (Fuente: OMS)



En zonas en las que coexisten ambas especies, la incidencia de *P. vivax* parece disminuir más lentamente que la de *P. falciparum*. Por consiguiente, la proporción de casos por *P. vivax* aumenta a medida que disminuye la incidencia del paludismo; *P. vivax* predomina en países que se encuentran en las fases programáticas de pre-eliminación y eliminación (Fig. 1.6).

Fig. 1.6. Porcentaje de casos debidos a *P. vivax* por fase programática fuera del África subsahariana, 2013
(Fuente: OMS)



En muchas zonas en las que *P. vivax* es prevalente, las tasas de transmisión del paludismo son bajas y las poblaciones afectadas alcanzan poca inmunidad; por consiguiente, el riesgo de adquirir la enfermedad abarca a personas de todas las edades (10). Sin embargo, en zonas con mayor endemividad la inmunidad a *P. vivax* se adquiere más rápidamente que la inmunidad a *P. falciparum*, por lo que las tasas de incidencia y prevalencia de *P. vivax* alcanzan sus valores máximos a edades menores que en el caso de *P. falciparum* (11,12).

En muchos países endémicos, las poblaciones migrantes (por ejemplo, las que viajan para realizar trabajos temporales), los pobres de las zonas rurales y otros grupos marginados corren los mayores riesgos de infección y enfermedad por *P. vivax*, y al mismo tiempo tienen el menor acceso a servicios curativos y preventivos eficaces. Por consiguiente, el control y la eliminación del paludismo por *P. vivax* constituye en gran medida un problema de desarrollo ligado de forma indisoluble al fortalecimiento de los sistemas de salud, la reducción de la pobreza y la equidad.

1.2 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y RETOS AL CONTROL

P. vivax tiene varias características biológicas propias que afectan su distribución geográfica y plantean retos a su control y eliminación (Tabla 1.2). Los gametocitos de *P. vivax* —fase sexual del parásito en el que es infeccioso para los mosquitos anofelinos— aparecen en la sangre de las personas infectadas en fases más precoces de la infección que los gametocitos de *P. falciparum*. Por consiguiente, muchos pacientes pueden tener una gametocitemia suficiente para permitir la transmisión antes de que la infección haya sido diagnosticada o tratada (10,13,14).

Dentro del mosquito, los esporozoítos de *P. vivax* se desarrollan más rápidamente (~10 días a 25 °C) que los de *P. falciparum* (12 días) y con intervalos de temperatura mayores, lo que contribuye a una distribución geográfica más amplia (1,6,15). Por consiguiente, en el caso de *P. vivax*, el control de los vectores debe abarcar una zona más amplia. Los dos métodos principales de control de los vectores, los MTI y el RRI, no siempre son tan eficaces frente a *P. vivax* como frente a *P. falciparum*. Esto se debe a que algunos vectores importantes en las zonas donde *P. vivax* es endémico pican temprano y se alimentan y descansan al aire libre (2). La capacidad del control de los vectores para reducir los episodios de enfermedad también se ve mermada por el reservorio de la infección en el hígado humano (fase de hipnozoíto), que puede hacer que se produzcan casos sin picadura de vectores infecciosos.

Tabla 1.2. Características principales del paludismo por *P. vivax*

Fase de <i>P. vivax</i>	Repercusiones en el control y la eliminación
Ciclo vital en el mosquito	
La esporogonia se produce con menores temperaturas que en el caso de <i>P. falciparum</i> .	Distribución geográfica más amplia y estación de transmisión más larga.
Menor duración de la esporogonia que en el caso de <i>P. falciparum</i> .	Las intervenciones destinadas a reducir la longevidad del vector pueden ser menos eficaces con <i>P. vivax</i> .
Algunos vectores importantes en ciertas zonas donde <i>P. vivax</i> es endémico pican temprano y se alimentan y descansan al aire libre.	Las medidas preventivas convencionales (MTI y RRI) pueden proporcionar menos protección.
Ciclo vital en el ser humano	
Fase hepática humana (hipnozoítos)	
<i>P. vivax</i> tiene una fase latente de hipnozoítos que puede ocasionar múltiples recidivas tras una infección primaria, pero es indetectable con los métodos diagnósticos actuales.	Contribuye a la carga de casos clínicos sin necesidad de que haya picaduras adicionales de mosquitos infecciosos.
	Aumenta el potencial de transmisión (Ro).
	Significa que una fuente potencial de reintroducción de <i>P. vivax</i> en zonas receptivas puede eludir la detección.
	Dificulta la identificación de criterios de valoración medibles para los ensayos clínicos y las pruebas de eficacia del tratamiento porque las pruebas diagnósticas actuales no permiten diferenciar entre recidivas, recrudescencias y reinfecciones.
El período de latencia de las recidivas de <i>P. vivax</i> varía según la "cepa" del parásito.	Genera confusiones en la medición de la eficacia protectora de las medidas de control de los vectores.
	Las recidivas con latencia prolongada amplían la distribución geográfica de <i>P. vivax</i> en las zonas subtropicales y templadas.
	Las recidivas con latencia corta contribuyen al aumento de la morbilidad y la transmisión en las zonas tropicales.
El tratamiento recomendado para la fase hepática tiene una duración mínima de 14 días y está contraindicado en embarazadas y madres lactantes, así como en menores de 6 meses, por motivos de seguridad.	Las variaciones de la latencia y la frecuencia de las recidivas pueden ser causa de confusión en los criterios de valoración de los ensayos clínicos de fármacos esquizonticidas y de tratamientos radicales, y complicar la interpretación de los datos de la vigilancia.
	Muchos pacientes no cumplen el tratamiento completo de 14 días, por lo que sufren episodios recidivantes.
	Algunos de los grupos de población más vulnerables no tienen acceso al tratamiento contra las recidivas.

Tabla 1.2. Características principales del paludismo por *P. vivax* (continuación)

Fase de <i>P. vivax</i>	Repercusiones en el control y la eliminación
Ciclo vital en el ser humano (continuación)	
Fases sanguíneas humanas	
Fase asexual	
Infecta preferentemente a los reticulocitos (eritrocitos jóvenes).	La destrucción repetida de los nuevos eritrocitos causa anemia crónica. Complica el cultivo de parásitos asexuales en el laboratorio e inhibe el descubrimiento de nuevas herramientas.
Las infecciones de la fase sanguínea cursan frecuentemente con baja densidad de parásitos.	Con frecuencia la microscopía convencional y las PDR no detectan las infecciones, lo que conduce a la subestimación de la prevalencia de la infección, especialmente en zonas de baja transmisión y en contextos de eliminación. Pese a la menor densidad de parásitos, la pérdida de eritrocitos puede producir una anemia tan grave como en el caso de <i>P. falciparum</i> .
Fase sexual	
Aparece pronto en el curso de la infección, a menudo antes de que haya síntomas manifiestos.	Aumenta el riesgo de transmisión subsiguiente.
Los gametocitos de <i>P. vivax</i> tienen vida corta (3 a 4 días) en la circulación humana (los gametocitos maduros de <i>P. falciparum</i> son viables durante 10 a 14 días).	El tratamiento esquizotónico eficaz de la infección por <i>P. vivax</i> elimina la infectividad y reduce el estado de portador de gametocitos.
Genética del huésped	
Aunque es eficaz contra los hipnozoítos, la primaquina produce hemólisis en personas con déficit hereditario de la enzima G6PD.	El desconocimiento del estado de la G6PD impide el uso generalizado de la primaquina porque las pruebas de detección del déficit de G6PD no suelen estar disponibles en el lugar de atención en los entornos endémicos. El acceso limitado al tratamiento con primaquina aumenta la morbilidad y los reservorios infecciosos que prolongan el riesgo de transmisión, alargan el proceso de eliminación y fomentan la reintroducción de <i>P. vivax</i> en otros lugares.
La resistencia a la infección por <i>P. vivax</i> no es absoluta en las personas con grupo sanguíneo Duffy-negativo.	Las poblaciones Duffy-negativas también corren el riesgo de sufrir infecciones por <i>P. vivax</i> ; ello requiere una mejor definición de la epidemiología de <i>P. vivax</i> en África.
Las personas con polimorfismo hereditario del citocromo P450 (CYP2D6) pueden tener una biodisponibilidad reducida de la primaquina debido al efecto de la CYP2D6 en su metabolismo.	Complica la interpretación de los datos de los ensayos clínicos de la primaquina, dado que determinados fenotipos de la CYP2D6 pueden tomarse erróneamente por resistencia.

Nota: RRI - rociado residual intradomiciliario; G6PD - glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; MTI - mosquiteros tratados con insecticidas; PDR - pruebas de diagnóstico rápido.

Los esporozoítos inyectados al huésped humano por la picadura de mosquitos anofelinos migran al hígado en cuestión de minutos y se convierten en:

- esquizontes tisulares que tras miles de divisiones mitóticas liberan merozoítos hacia el torrente sanguíneo. Los merozoítos invaden predominantemente los reticulocitos (eritrocitos inmaduros que generalmente representan solo el 1 a 2% de los eritrocitos humanos) (Recuadro 1.1). La preferencia por la invasión de los reticulocitos es causa de bajas densidades de parásitos, más difíciles de detectar que en el caso de *P. falciparum*, que invade eritrocitos de todas las edades (12).
- o bien en una fase hepática latente, conocida como hipnozoítos, que pueden recidivar semanas o meses después de una infección primaria. El hipnozoíto plantea retos particulares al control y eliminación del paludismo por *P. vivax* porque es indetectable con los métodos diagnósticos actuales (por lo que pasará inadvertido en las encuestas de prevalencia del parásito o en la detección activa de los casos). El hipnozoíto no es sensible a los fármacos dirigidos contra las formas sanguíneas del parásito, y el único fármaco disponible, la primaquina, destruye los eritrocitos (hemólisis) en personas con déficit de la enzima G6PD (16), déficit que afecta a unos 400 millones de personas en los países en los que el paludismo es endémico (Recuadro 1.2).

Hay variaciones en la proporción de infecciones que recidivan (tasa de recidivas), el tiempo transcurrido hasta la recidiva (latencia), el intervalo entre recidivas subsiguientes y el número total de estas. En zonas templadas y subtropicales, *P. vivax* presenta grandes intervalos hasta que se produce la recidiva (~10 meses), que pueden permitir que persista durante los meses de invierno, cuando las condiciones ambientales no son adecuadas para la transmisión por los mosquitos *Anopheles*. El periodo de latencia es más breve en las zonas tropicales, pero el tiempo transcurrido hasta la recidiva puede variar; *P. vivax* parece tener una latencia más prolongada en las Américas que en Asia y el Pacífico (Fig. 1.7).

Cuando se producen nuevas recidivas tras la primera, a menudo ocurren a intervalos más cortos, independientemente de la latencia inicial. En zonas tropicales, los niños sufren a menudo entre cuatro y seis recidivas a intervalos de 4 a 6 semanas tras la infección inicial (17). En soldados indonesios de retorno de Papua a Java a los que no se proporcionó tratamiento con primaquina, el 78% sufrió alguna recidiva, con un promedio de 2,7 recidivas por persona por año (18).

Las recidivas pueden contribuir a aumentar la gravedad de la anemia, pero también a una adquisición más rápida de la inmunidad, pese a la menor densidad de parásitos en la sangre. Por consiguiente, la frecuencia y el número de recidivas sintomáticas pueden disminuir con la edad, gracias a la adquisición de inmunidad (19).

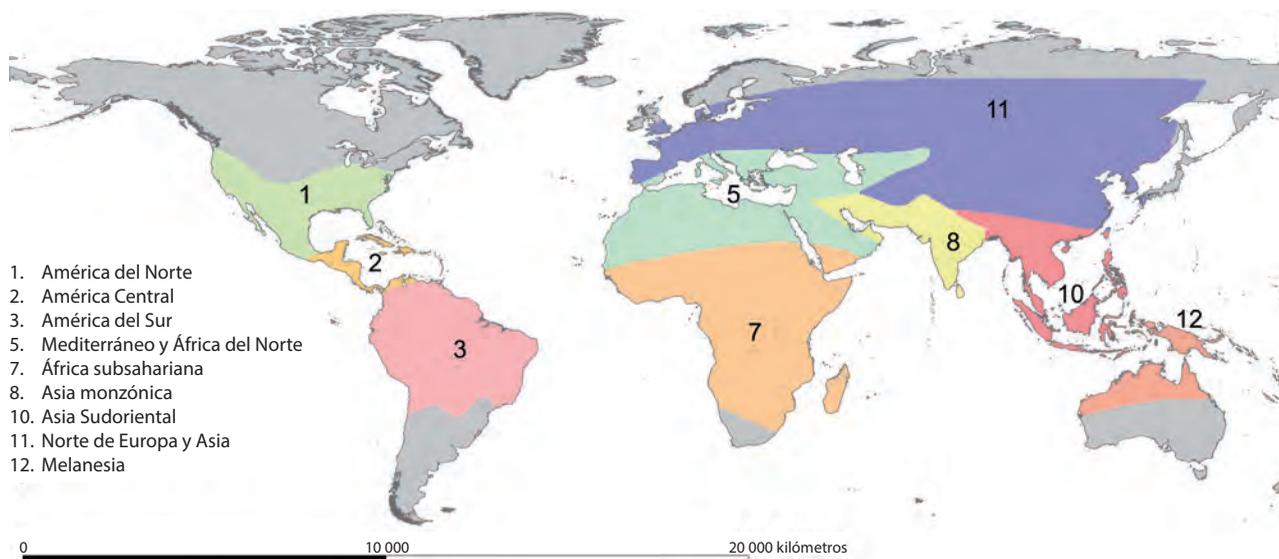
No se conocen plenamente los mecanismos que desencadenan las recidivas. Una posibilidad es que la recidiva pueda ocurrir durante meses cuando las condiciones ambientales son apropiadas para la transmisión por los mosquitos *Anopheles*, como sugieren los mayores intervalos entre recidivas en las zonas templadas. Los hipnozoítos también parecen ser activados por enfermedades febriles, como las causadas por otros episodios de paludismo (lo que también puede indicar condiciones de transmisión adecuadas) (19,20). Donde coinciden *P. falciparum* y *P. vivax*,

los episodios de paludismo por *P. falciparum* se siguen frecuentemente de episodios de paludismo por *P. vivax* (21,22).

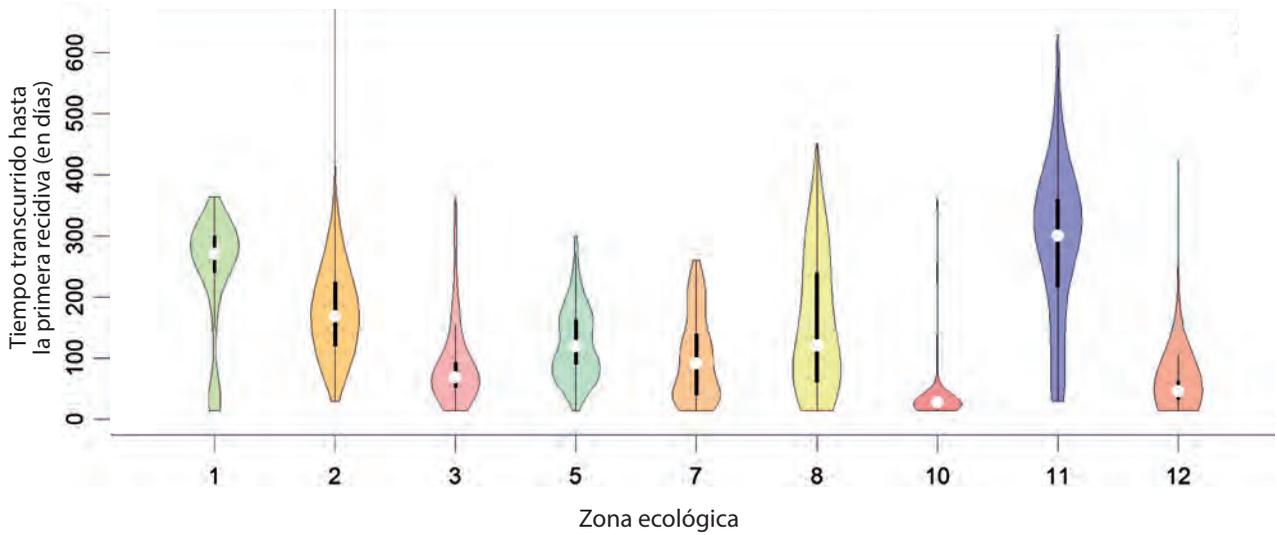
Pocos estudios han examinado la contribución relativa de las nuevas inoculaciones de mosquitos y de las recidivas a la fuerza global de la infección sanguínea. Las investigaciones realizadas en una zona muy endémica de Papua Nueva Guinea, donde los parásitos tienen una corta frecuencia de recidivas de aproximadamente un mes, revelaron que las recidivas causaron aproximadamente un 50% de las infecciones sanguíneas y más del 60% de los episodios clínicos en los primeros 3 meses tras el tratamiento (23). La proporción de infecciones sanguíneas derivadas de recidivas puede variar según las características de las recidivas y las tasas de infección en la comunidad. Sin embargo, es evidente que la fase hepática puede contribuir de forma significativa a la carga de la enfermedad, incluso en zonas con gran transmisión, y los programas de control del paludismo pueden tener que invertir importantes recursos para resolver las infecciones por hipnozoítos, así como para prevenir las nuevas infecciones de los mosquitos.

Fig. 1.7. Variación geográfica del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva de *P. vivax*

(a) Zonas geográficas utilizadas por Battle et al. (24) para describir el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva.

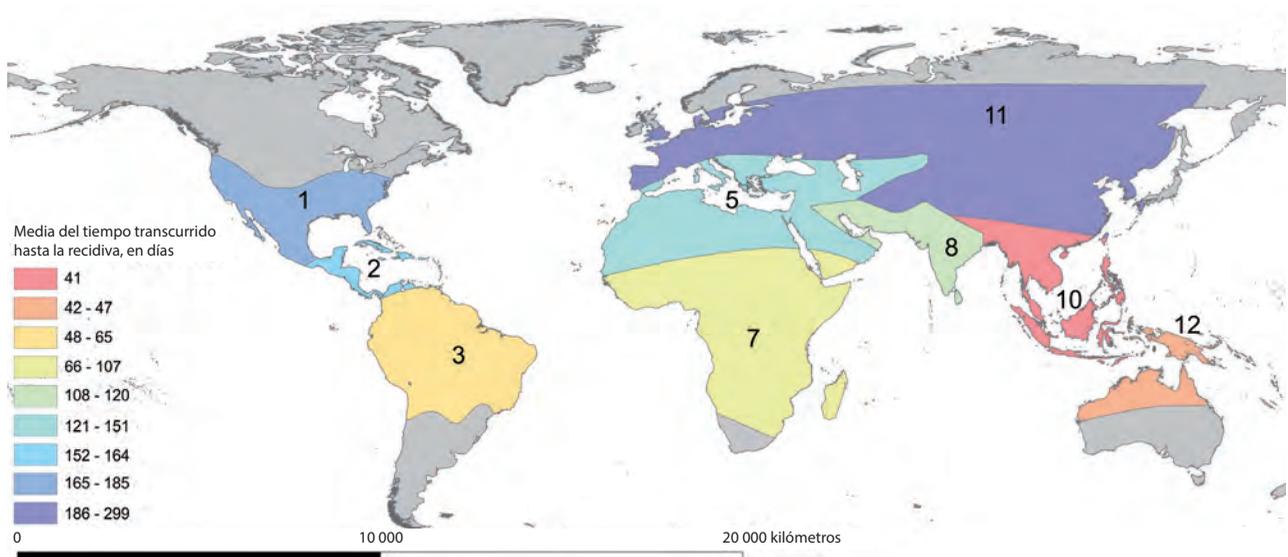


(b) Gráfico de densidad *kernel* del tiempo transcurrido hasta la recidiva en cada zona geográfica, Battle et al. (24)

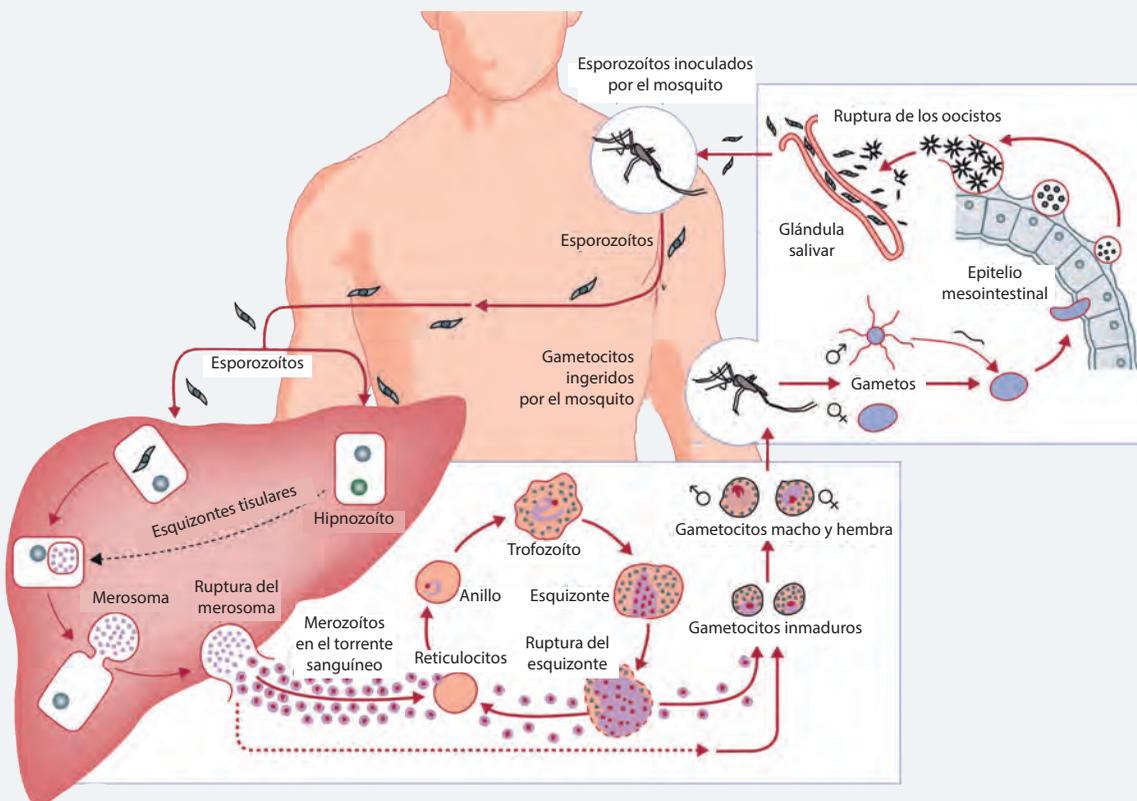


Nota: La barra negra central representa el rango intercuartílico, y los círculos blancos indican los valores medianos. El valor máximo en la zona 2 va más allá de lo representado en el gráfico. Los colores de los "violines" corresponden a los de las zonas representadas en la figura 1.7. (a).

(c) Tiempo medio previsto hasta la recidiva (en días), Battle et al. (24)



Recuadro 1.1. Ciclo vital de *P. vivax*



Fuente: Resumen basado en Mueller et al. (2009) (12)

Los esporozoítos inoculados en la piel por mosquitos *Anopheles* hembra llegan al torrente sanguíneo y penetran en los hepatocitos. Aquí, *P. vivax* puede diferenciarse a esquizontes tisulares que, tras miles de replications mitóticas en cada hepatocito, liberan merozoítos hacia el torrente sanguíneo, o diferenciarse a una fase latente, denominada hipnozoíto, que, tras su activación pasadas semanas, meses o años, causa recidivas clínicas. El merosoma presentado aquí solo se ha descrito, hasta ahora, en el paludismo de roedores, pero es de suponer que también esté presente en las fases tardías de las infecciones hepáticas por *P. vivax*. Los merozoítos de *P. vivax* invaden sobre todo los reticulocitos. Algunos parásitos *P. vivax* pueden diferenciarse a gametocitos maduros, que son infecciosos para los mosquitos anofelinos antes de que aparezcan la infección y la enfermedad clínica. Tras ser captados por los mosquitos *Anopheles* durante la ingesta de sangre, los gametocitos empiezan el ciclo sexual, que incluye la liberación de gametos macho y hembra, la fertilización y la formación de un oocineto móvil que atraviesa el epitelio del intestino medio del mosquito. La diferenciación a una nueva forma replicativa conocida como oocisto, la liberación de esporozoítos, la migración y la invasión de las glándulas salivares completan este complejo ciclo vital. En total, el parásito pasa por más de 10 fases de diferenciación celular e invade al menos cuatro tipos de células en dos huéspedes diferentes.

Recuadro 1.2. Déficit de G6PD

El déficit de G6PD es un trastorno genético ligado a X con una frecuencia alélica estimada del 8,0% (rango intercuartílico: 7,4 a 8,8%) en países en los que el paludismo es endémico (25).

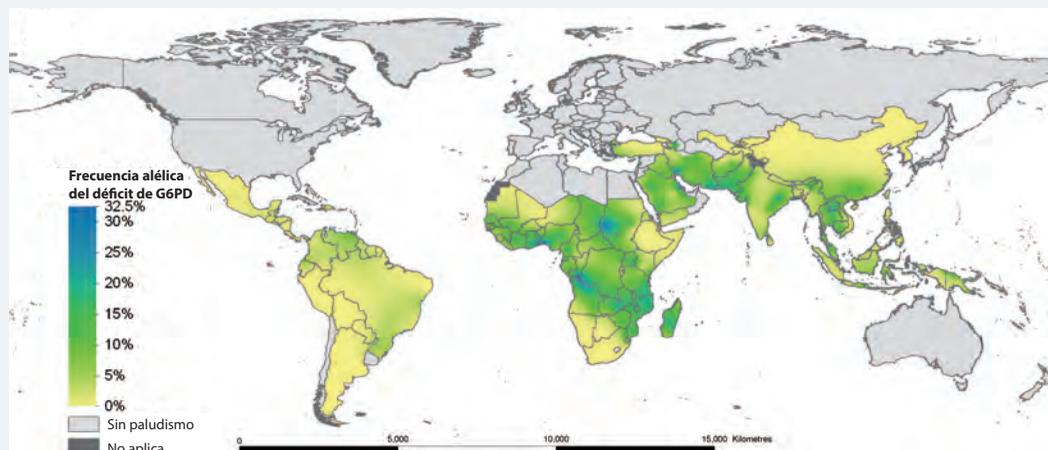
Población estimada con déficit de G6PD, por Región de la OMS

Región de la OMS	Frecuencia alélica del déficit de G6PD (%) ¹	Hombres con déficit de G6PD (miles) ²	Mujeres con déficit de G6PD (miles) ³	Mujeres homocigóticas (miles) ⁴
África	12.1	53 267	33 792	8.7
Américas	2.6	9 081	5 225	0.4
Mediterráneo Oriental	9.0	27 620	16 536	3.6
Europa	2.9	2 080	1 149	0.1
Asia Sudoriental	5.8	68 588	38 525	5.2
Pacífico Occidental	9.2	41 793	23 250	2.2
Mundo	8.0	202 428	118 476	20.3

1. Promedio de la mediana estimada de la frecuencia alélica del déficit de G6PD en los países de la región.
2. Suma del número mediano estimado de hombres con déficit de G6PD en los países con paludismo endémico.
3. Suma del número mediano estimado de mujeres con déficit de G6PD en los países con paludismo endémico.
4. Suma del número mediano estimado de mujeres homocigóticas para el déficit de G6PD en los países con paludismo endémico.

Las mayores frecuencias alélicas estimadas corresponden al África subsahariana y a la Península Arábiga, con un valor máximo del 32,5% (como se muestra en el mapa abajo). Las frecuencias alélicas son generalmente menores en Asia Central y Asia Sudoriental, donde raramente superan el 20%, pero la mayoría de las personas con déficit de G6PD son de países asiáticos, debido a la mayor población de esos países. Las menores frecuencias alélicas estimadas corresponden a las Américas ($\leq 1\%$), estando el déficit de G6PD prácticamente ausente en Argentina, Bolivia, Costa Rica, norte de México y Perú.

Frecuencias alélicas estimadas del déficit de G6PD

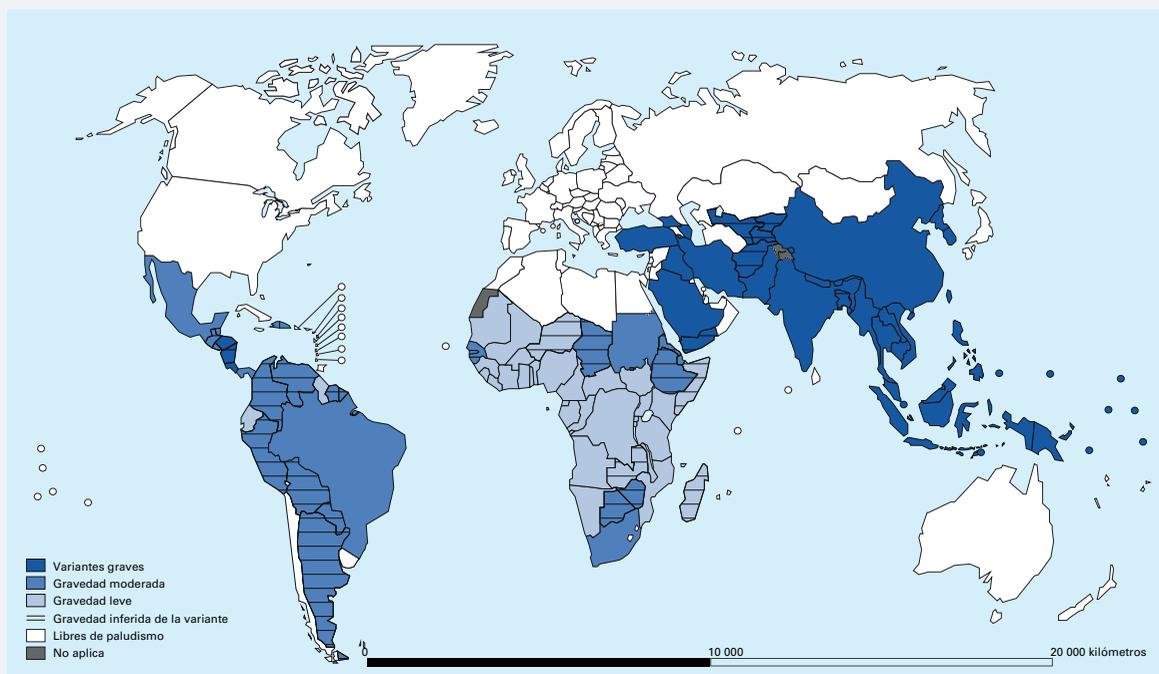


Fuente: Howes et al. (2013)

Recuadro 1.2. Déficit de G6PD (continuación)

Hay más de 180 variantes del gen de la G6PD que confieren diferentes grados de déficit de actividad enzimática en los eritrocitos. Estas variantes tienen distribuciones geográficas distintas (25).

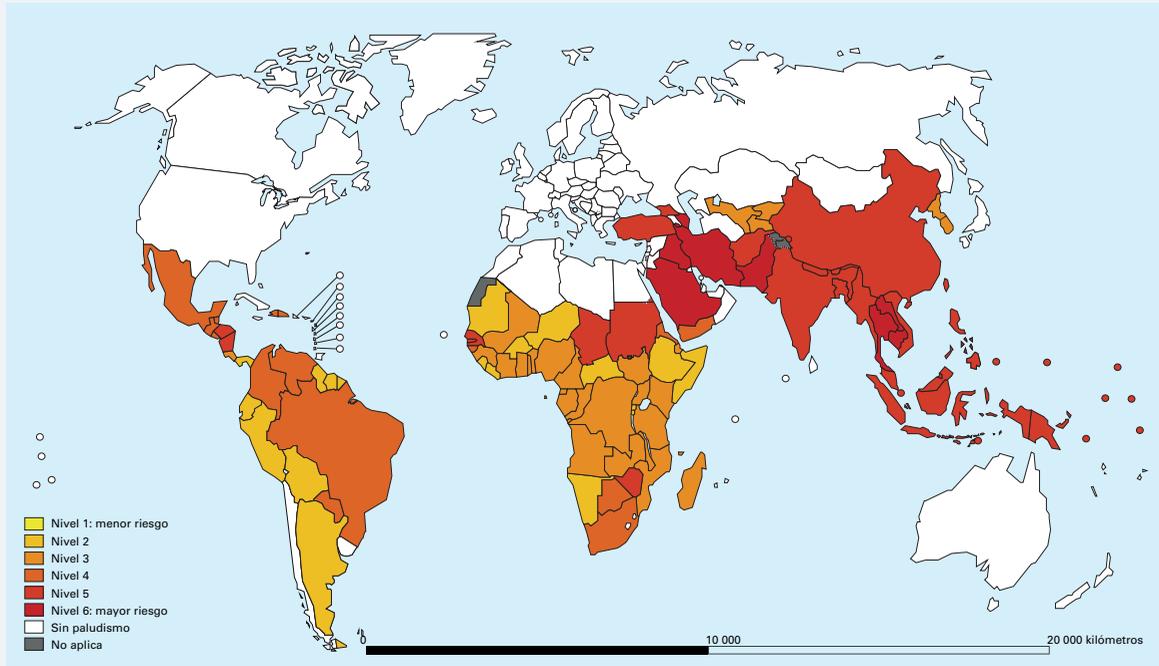
Gravedad del déficit de G6PD



Fuente: Howes et al. (2013) (25)

Recuadro 1.2. Déficit de G6PD (continuación)

Índice de riesgo de déficit de G6PD teniendo en cuenta la prevalencia del déficit de G6PD por país y la gravedad de las variantes



Fuente: Howes et al. (2013) (25)

Índice de riesgo de déficit de G6PD	Variante de gravedad		
	Clase III solo	Clase II infrecuente	Clase II frecuente
Raro: $\leq 1\%$	Nivel 1 (n = 1)	Nivel 2 (n = 7)	Nivel 3 (n = 7)
Frecuente: $>1-10\%$	Nivel 2 (n = 13)	Nivel 4 (n = 15)	Nivel 5 (n = 20)
Alto: $> 10\%$	Nivel 3 (n = 20)	Nivel 5 (n = 5)	Nivel 6 (n = 11)

Como el trastorno está ligado a X, en los varones está totalmente ausente o presente (hemicigótico), mientras que en las hembras puede estar ausente o ser homocigótico o heterocigótico. El déficit homocigótico es relativamente raro en las hembras, pero la heterocigosidad es frecuente y da lugar a dos poblaciones distintas de eritrocitos que expresan, respectivamente, niveles normales y deficitarios de G6PD (lionización). El nivel global de actividad de la G6PD en hembras heterocigóticas puede ir de prácticamente normal a gravemente deficitario, dependiendo de la proporción de eritrocitos deficientes. Por consiguiente, solo una parte de las hembras heterocigóticas serán diagnosticadas fenotípicamente de déficit de G6PD.

1.3 ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD

El espectro de la enfermedad asociada a la infección por *P. vivax* va de la parasitemia asintomática al paludismo grave y mortal, pasando por la enfermedad febril no complicada (26,27). El diagnóstico del paludismo por *P. vivax* puede resultar difícil porque:

- puede ocurrir con baja densidad de parásitos, por debajo de los niveles detectables mediante microscopía (12); y
- los parásitos pueden estar confinados en el bazo y la médula ósea, donde no se detectan con los métodos diagnósticos actuales, y puede haber oculta una gran biomasa de parásitos, que puede asociarse a enfermedad grave.

En individuos no inmunes, el paludismo por *P. vivax* da lugar a una fiebre paroxística bien definida con una periodicidad de 24 o 48 horas, generalmente precedida de escalofríos. Otros síntomas y signos consisten en cefaleas, anorexia, mialgias, dolor abdominal, tos, diarrea, intranquilidad, delirio y anemia. Las características de la fiebre y otras manifestaciones clínicas no permiten distinguir el paludismo por *P. vivax* del paludismo por *P. falciparum* ni de otras causas de enfermedad febril; para establecer el diagnóstico es esencial una prueba parasitológica o molecular.

El paludismo por *P. vivax* causa anemia grave, particularmente en la infancia y en caso de infecciones prolongadas, no tratadas o recurrentes. También se ha asociado a la malnutrición en la infancia, así como al aborto espontáneo y al retraso del crecimiento intrauterino en embarazadas. La enfermedad aguda por *P. vivax* se ha asociado asimismo con paludismo grave y muerte. El espectro de los síndromes graves descritos con *P. vivax* es similar al observado con *P. falciparum*, pero la frecuencia relativa y la importancia de cada síndrome son diferentes. Las manifestaciones clínicas del paludismo grave por *P. vivax* incluyen la anemia grave (hemoglobina < 5 mg/dl), trombocitopenia, edema pulmonar agudo y, con menos frecuencia, paludismo cerebral, pancitopenia, ictericia, rotura esplénica, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda y choque. El coma y otras complicaciones neurológicas son raras, como también ocurre con el paludismo grave por *P. falciparum* fuera de África. La acidosis metabólica y el coma son menos frecuentes en el paludismo grave por *P. vivax*. Como ocurre con *P. falciparum*, las comorbilidades contribuyen de forma importante a las complicaciones graves de la infección por *P. vivax*.

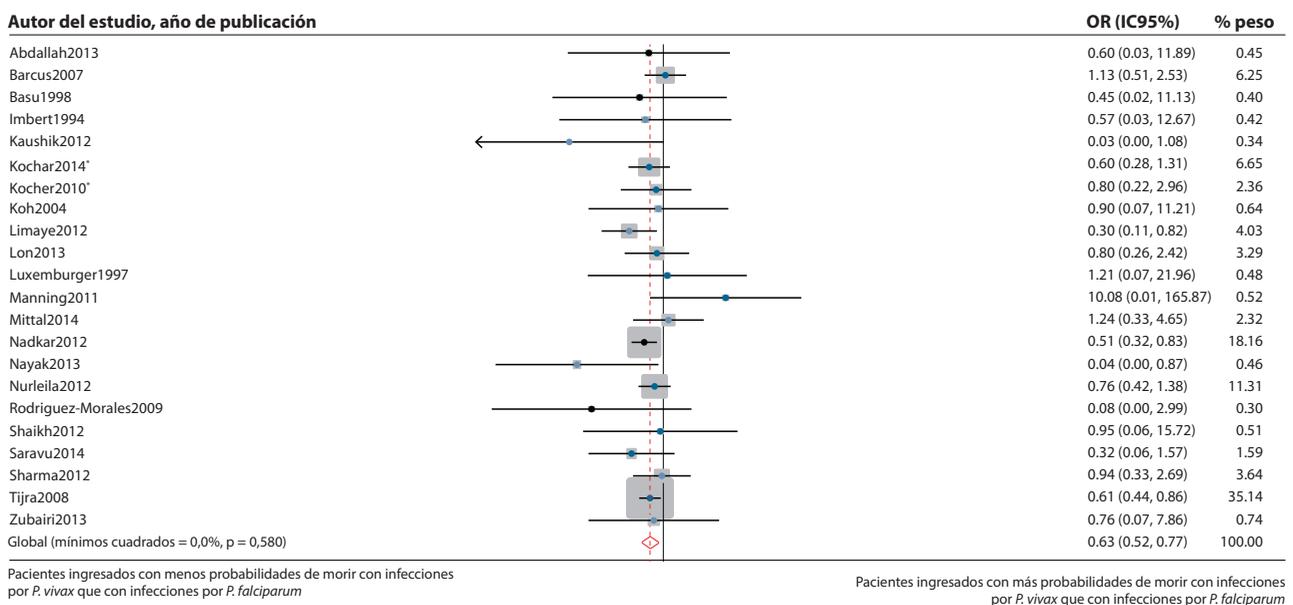
El paludismo grave por *P. vivax* se caracteriza por una menor parasitemia sanguínea que la observada en los casos graves de paludismo por *P. falciparum*. Al contrario de lo que ocurre en la infección por *P. falciparum*, la patogénesis relacionada con *P. vivax* no se asocia a una obstrucción microvascular significativa en órganos vitales. No obstante, la parasitemia baja puede enmascarar un secuestro de parásitos fuera del sistema vascular (por ejemplo, en el bazo) que podría explicar la aparición de síndromes graves con niveles de parasitemia relativamente bajos. La gravedad de la anemia observada con parasitemias bajas también puede deberse a los efectos acumulativos de múltiples recidivas de *P. vivax*.

1.4 RIESGO DE ENFERMEDAD GRAVE Y MUERTE

1.4.1 Riesgo en pacientes ingresados

El riesgo de muerte por enfermedad grave por *P. vivax* ha sido analizado por Baird (28) a partir de 16 estudios hospitalarios: 10 retrospectivos, y 6 prospectivos. Utilizando esta base de datos y estudios posteriores, la tasa de letalidad mediana en pacientes ingresados con enfermedad grave, tal como se comunicó en 43 estudios con cifras documentadas de enfermedad grave y muerte por especie, fue del 3,1% (rango intercuartílico: 0,0 a 9,3%) (Fig. 1.8). En cinco de estos estudios se pudo descartar mediante PCR la posible existencia de infecciones mixtas por *P. falciparum*. La tasa de letalidad mediana de la enfermedad grave por *P. falciparum*, cuando la hubo y se notificó en 22 de los mismos hospitales, fue del 11,6% (rango intercuartílico: 4,9 a 22,8%). La probabilidad de que un paciente ingresado falleciera de paludismo por *P. vivax* fue ligeramente inferior a dos tercios de la registrada en aquellos con infecciones graves por *P. falciparum* (OR: 0,63; IC95%: 0,52 a 0,77, Fig. 1.8). Es improbable que esta OR refleje los riesgos relativos de muerte en pacientes que adquieren el paludismo en la comunidad, puesto que en general se acepta que el riesgo de sufrir paludismo grave por *P. vivax* y de ser ingresado es menor que en el caso del paludismo por *P. falciparum*. No obstante, los estudios sí muestran que se pueden producir casos graves y muertes por *P. vivax* en todas las regiones endémicas.

Fig. 1.8. Letalidad comparativa de las infecciones por *P. vivax* y por *P. falciparum*



Notas:

- Ponderaciones derivadas de un análisis de efectos aleatorios.
- Se muestran las tasas de letalidad en 22 estudios en relación con la endemicidad de *P. vivax*. Los asteriscos señalan los estudios en los que se utilizó la PCR para descartar el paludismo por *P. falciparum* como factor contribuyente.
- Los hospitales se agruparon en función de su localización en zonas de transmisión estable (en azul oscuro, donde la incidencia anual de *P. vivax* (PvAPI) es $\geq 0,1/1000/año$), zonas de transmisión inestable (en azul claro, donde la PvAPI es $< 0,1/1000/año$) o sin riesgo de transmisión (en negro, donde la PvAPI = $0/1000/año$), extrayendo del Malaria Atlas Project los valores de la superficie mundial de los límites estimados de la transmisión de *P. vivax* (1).

1.4.2 Riesgo en relación con el número total de casos por *P. vivax*

Raramente se han estimado o comparado los riesgos poblacionales atribuibles de paludismo grave o de muerte por paludismo por *P. vivax* y por *P. falciparum*. Un estudio poblacional prospectivo realizado en Papua (Indonesia) en 2004–2009, documentó una cifra estimada anual total de 294 000 casos de *P. vivax* (29). El riesgo de muerte por paludismo por *P. vivax* se estimó entre el 0,012% y el 0,063%, dependiendo de hasta qué punto se consideró que los datos de los centros sanitarios captaban todas las muertes por paludismo. Utilizando la misma metodología, el riesgo estimado de enfermedad grave osciló entre el 0,29% y el 0,82%. Los riesgos equivalentes entre una cifra estimada de 473 000 episodios clínicos por *P. falciparum* fueron del 0,042 al 0,12% con respecto a la mortalidad, y del 0,53 al 1,51% con respecto a la enfermedad grave (es decir, una OR de 0,52 para la muerte y de 0,54 para la enfermedad grave).

La notificación sistemática de casos y muertes es incompleta en muchos países en los que el paludismo es endémico. Sin embargo, los sistemas de vigilancia de la mortalidad en Brasil, Colombia y Venezuela captan un 80% o más de la totalidad de las muertes. Cuando se compararon con el número de casos notificados, la tasa de letalidad media osciló entre el 0,012% y el 0,18% entre 2000 y 2012 (Tabla 1.3). Para el paludismo por *P. falciparum* la tasa de letalidad osciló en esos países entre el 0,077% y el 0,35%, y la OR de muerte por infección por *P. vivax*, en comparación con *P. falciparum*, osciló entre 0,035 y 0,14.

Tabla 1.3 Tasas de letalidad calculadas a partir de la notificación sistemática de casos y de muertes

País	<i>P. vivax</i>			<i>P. falciparum</i>			Odds ratio (IC95%)
	Estimación (%)	Inferior (%)	Superior (%)	Estimación (%)	Inferior (%)	Superior (%)	
Brasil	0.016	0.012	0.021	0.087	0.082	0.130	0.140 (0.0821-0.2390)
Colombia	0.012	0.005	0.023	0.077	0.054	0.109	0.145 (0.0787-0.2693)
Venezuela	0.018	0.009	0.028	0.346	0.198	0.494	0.035 (0.0214-0.0562)

Fuente: Número total de muertes por todas las causas, según estimaciones de la División de Población de las Naciones Unidas (<http://esa.un.org/unpd/wpp/Excel-Data/mortality.htm>, consultado el 24 de junio de 2015); número de muertes por causas específicas extraído de la base de datos de mortalidad de la OMS (http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/start.php, consultado en junio de 2015); datos de mortalidad por causas específicas en Venezuela los años 2010–2012 extraídos del sitio web de Ministerio de Salud de Venezuela (<http://www.mpps.gob.ve/>, consultado el 24 de junio de 2015), y número de casos por especies según estimaciones de la OMS (Informe Mundial sobre el Paludismo 2014).

Los datos sobre la morbilidad y la mortalidad por *P. vivax* en viajeros de países no endémicos mostró tasas de letalidad que van del 0% al 0,087% (media ponderada del 0,059%). Si se considera que la notificación de casos en los países no endémicos es razonablemente completa, estos datos pueden considerarse análogos a un estudio poblacional, aunque el nivel de riesgo al que los pacientes han estado expuestos es heterogéneo (porque los países a los que viajan son diferentes).

Es de suponer que la mayoría de los viajeros tengan una escasa exposición anterior, y por consiguiente escasa inmunidad al paludismo. La probabilidad de morir entre los casos de *P. vivax* es de aproximadamente un 10% de la de los casos de *P. falciparum* (OR: 0,10; IC95%: 0,06 a 0,17) en los viajeros de países no endémicos.

Este breve análisis revela diferencias de hasta cuatro veces en las tasas de letalidad: del 0,012% de Colombia al 0,063% de Indonesia. Esta variación puede deberse a dificultades para estimar la tasa de letalidad, pero también puede reflejar diferencias entre las poblaciones estudiadas con respecto a la intensidad de la transmisión, las tasas de recidivas, el estado de salud inicial y el acceso a los servicios. Si las tasas de letalidad están entre los extremos aquí observados, basándose en los 15,8 millones de casos de *P. vivax* estimados en 2013, el número total de muertes mundiales por paludismo atribuibles a *P. vivax* en 2013 estarían entre 1900 y 10 000. El número de muertes por *P. vivax* fuera del África subsahariana estaría entre 1700 y 8900 (es decir, entre el 3,5% y el 16% del número total de muertes fuera del África subsahariana). Es evidente que el paludismo por *P. vivax* representa un importante problema de salud pública fuera de África. El panorama del paludismo grave por *P. vivax* se está aclarando, pero son necesarios nuevos estudios para mejorar los conocimientos actuales sobre el espectro de los síndromes y sus riesgos de morbilidad grave y mortalidad.

2. ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL Y LA ELIMINACIÓN DEL PALUDISMO POR *P. VIVAX*

Los principios básicos del control del paludismo por *P. vivax* son los mismos que en el caso del paludismo por *P. falciparum*:

- reducir la transmisión por el mosquito vector a los humanos y de estos a los mosquitos a través del control de los vectores;
- prevenir el establecimiento de infecciones en el ser humano mediante la quimioprofilaxis, y
- detectar, diagnosticar y tratar rápidamente las infecciones (y en última instancia eliminarlas en la población humana) mediante la prestación de servicios accesibles de diagnóstico y tratamiento.

Muchas de las intervenciones utilizadas en el control del paludismo no son tan eficaces frente a *P. vivax* como frente a *P. falciparum*. Así, en las zonas en las que coexisten ambas especies se ha visto que la incidencia de *P. falciparum* disminuye más rápidamente que la de *P. vivax*, que podría persistir como la principal causa de paludismo y plantear el principal reto a la eliminación de la enfermedad. Por consiguiente, el éxito del control y la eliminación del paludismo por *P. vivax* requiere intervenciones adicionales específicas, en particular contra la fase hepática del parásito. En esta sección se resumen las opciones disponibles para controlar y eliminar el paludismo por *P. vivax*, los problemas particulares a los que hay que hacer frente, las posibles oportunidades y las recomendaciones específicas de la OMS.

2.1 CONTROL DE LOS VECTORES

2.1.1 PRINCIPIOS

El control de los vectores es fundamental para reducir la transmisión del paludismo por *P. vivax*, puesto que sus gametocitos aparecen a menudo antes de que el paciente presente síntomas y busque tratamiento. De este modo, la transmisión puede continuar pese a los mayores esfuerzos por diagnosticar y tratar los casos con prontitud.

Resulta particularmente importante prevenir las infecciones en las embarazadas y las madres y niños lactantes, dado que estos grupos de población no pueden ser tratados con primaquina, por lo que son más propensos a las recidivas y a sufrir episodios repetidos de paludismo tras la infección inicial (primaria).

2.1.2 PROBLEMAS

- Los gametocitos de *P. vivax* aparecen en la sangre de las personas infectadas precozmente en el curso de la infección, por lo que la transmisión se puede producir antes de que la infección haya sido diagnosticada o tratada.
- *P. vivax* puede alcanzar la fase de esporogonia en una amplia gama de especies de anofelinos a temperaturas subtropicales (a 16 °C para *P. vivax*, frente a 18 °C para *P. falciparum*), lo cual significa que el control de los vectores debe abarcar zonas geográficas más extensas en el caso de *P. vivax* que en el de *P. falciparum*.
- En muchas zonas de transmisión baja e inestable fuera de África en las que *P. vivax* es frecuente, y a menudo predominante, muchos vectores pueden picar al anochecer y alimentarse y descansar al aire libre. Por consiguiente, los MTI y el RRI —que son particularmente eficaces frente a los mosquitos anofelinos que pican más tarde y se alimentan y descansan bajo techo— pueden ser menos eficaces para reducir la transmisión de *P. vivax* que en muchos entornos africanos en los que predomina *P. falciparum*.
- La reducción de la transmisión resulta más problemática en el caso de *P. vivax* porque, tras una única picadura infecciosa, el reservorio de la infección latente (el hipnozoíto) puede generar múltiples infecciones sanguíneas recurrentes, aumentando notablemente las posibilidades de enfermedad y de transmisión ulterior a partir de una única inoculación de esporozoítos.
- Las recidivas de *P. vivax* son un factor de confusión a la hora de evaluar los efectos del control de los vectores en la reducción de la transmisión. Esto es así porque se producen casos incluso cuando se utilizan métodos de protección personal adecuados o cuando hay una aplicación amplia del control vectorial.

2.1.3 OPORTUNIDADES

Aunque la transmisión se puede producir antes de que se inicie el tratamiento, la mayoría de los fármacos esquizonticidas son activos contra los gametocitos de *P. vivax*, al contrario de lo que ocurre con *P. falciparum*. Además, los gametocitos de *P. vivax* tienen una vida corta, por lo que los programas de control de los vectores pueden beneficiarse de la detección y el tratamiento eficaces de los casos. Asimismo, la aplicación del tratamiento con primaquina frente a las recidivas mata todos los gametocitos que pudieran persistir tras el cese del tratamiento esquizonticida sanguíneo.

Han surgido varias ideas innovadoras para resolver el problema de la transmisión al aire libre. El uso de mosquiteros de hamacas tratados con insecticidas y de hamacas tratadas con insecticidas de acción prolongada han demostrado tener eficacia protectora contra *P. vivax* y *P. falciparum* en Sudamérica (30) y en la región del Mekong (31,32). En algunas zonas de Asia, el uso de repelentes tópicos, y de materiales y

ropas tratados han sido eficaces, especialmente cuando se combinan estas medidas (33,34); sin embargo, en otros estudios se han obtenido resultados inciertos sobre los efectos protectores (32,35). En Etiopía, el uso conjunto de MTI y repelentes resultó conferir protección contra *P. falciparum* y *P. vivax* (36).

La manipulación del hábitat y el uso de larvicidas —incluidos los agentes de control químicos y biológicos (peces predadores, entomopatógenos y parásitos) —pueden ayudar a reducir la transmisión del paludismo (37). Sin embargo, la reducción y la gestión de las fuentes de larvas solo son aplicables en entornos en los que los lugares de cría de los mosquitos son escasos, fijos y localizables.

En algunos entornos la aplicación de insecticidas (con esponjas o vaporizadores) al ganado puede ser beneficiosa para reducir la densidad de vectores (38,39). Se han probado nuevas herramientas, como los revestimientos de paredes tratados con insecticidas y láminas de plástico con insecticidas incorporados, pero su efecto protector específico contra *P. vivax* todavía está por demostrarse (40,41).

2.1.4 RECOMENDACIONES

- Garantizar una cobertura elevada y sostenida con estrategias de control de los vectores apropiadas y seguras desde el punto de vista medioambiental y acordes con la epidemiología y el comportamiento local de los vectores (por ejemplo, picadura al aire libre o bajo techo). Las recomendaciones de la OMS con respecto a los MTI, el RRI y el control de las larvas se resumen en los documentos siguientes:
 - *Insecticide-treated mosquito nets: A WHO position statement* (42);
 - *Indoor residual spraying: An operational manual for IRS for malaria transmission, control and elimination* (43);
 - *Guidance for countries on combining indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets* (44), y
 - *Larval source management – a supplementary measure for malaria vector control: An operational manual* (45).
- En ausencia de recomendaciones formales de la OMS sobre el uso de herramientas complementarias, al evaluar qué herramientas pueden ser eficaces se deberían tener en cuenta la bionomía local de los vectores y la dinámica de la transmisión de la enfermedad. Es probable que el mayor impacto en el control de los vectores se obtenga con una mezcla de diferentes estrategias dirigidas contra diferentes fases y basadas en la abundancia, ecología y comportamiento local de los vectores.
- Debería prestarse especial atención a lograr que las medidas de control de los vectores sean utilizadas por las embarazadas y las madres lactantes, así como por los menores de 1 año. Las poblaciones migrantes (nómadas, trabajadores temporales, desplazados internos, refugiados y fuerzas militares) también son grupos de alto riesgo que requieren especial atención, sobre todo si son personas no inmunes que entran en zonas donde el paludismo es endémico o si, por el contrario, son portadores de la enfermedad hacia zonas receptivas al paludismo.

- La vigilancia de los vectores debería tratar de recopilar información sobre la presencia, abundancia y comportamiento de especies que son vectores conocidos o putativos, a fin de elaborar y monitorear las estrategias de control de los vectores y de protección personal. Para ello es fundamental la identificación exacta de las especies de vectores con métodos morfológicos o moleculares. Deberían mapearse los lugares de cría y las áreas de riesgo, y monitorearse la sensibilidad de los vectores a los insecticidas. Puede resultar útil monitorear parámetros medioambientales, especialmente las características meteorológicas que influyen en la transmisión, como la pluviosidad y la temperatura.
- Para mantener la ausencia de paludismo, las actividades de vigilancia de los vectores deberían proseguir después de que se haya logrado la eliminación de la enfermedad, con el fin de monitorear la receptividad de las zonas (para identificar los lugares restantes de cría de vectores y evaluar el riesgo de brotes).
- Las estrategias relacionadas con la educación sanitaria y la sensibilización pública en materia de paludismo, y con la inclusión de la comunidad en la planificación y la ejecución influirán en la aceptación de las herramientas de control de los vectores y de protección personal aplicables en el ámbito local. El conocimiento de los comportamientos humanos locales permitirá adaptar las estrategias y aplicar herramientas que sean eficaces y socialmente aceptables (por ejemplo, la concepción de herramientas para superar el riesgo asociado al aumento del número de personas que duermen al aire libre durante los meses más cálidos, y que se encuentran así desprotegidas ante los ataques de los vectores).

2.2 QUIMIOPROFILAXIS

2.2.1 PRINCIPIOS

La quimioprofilaxis del paludismo por *P. vivax* puede adoptar las siguientes formas:

- Profilaxis con cloroquina para prevenir el paludismo por *P. vivax* en embarazadas en zonas endémicas con gran transmisión.
- Tratamiento presuntivo contra *P. vivax* con un tratamiento completo de primaquina a la totalidad de la población en riesgo, a fin de prevenir las recidivas a partir del reservorio de hipnozoítos. Este tratamiento preventivo en masa con primaquina se ha aplicado para prevenir la transmisión subsiguiente a partir de las recidivas en zonas donde la transmisión es estacional (46). Este “tratamiento primaveral” se aplica generalmente a los focos activos restantes de transmisión de *P. vivax* en contextos de eliminación. Como no hay pruebas diagnósticas para los hipnozoítos, es imposible detectarlos en los pacientes antes del tratamiento. Esto es diferente de la curación radical con primaquina, que se reserva para los casos confirmados de *P. vivax*.
- Quimioprofilaxis centrada en la prevención de la transmisión por viajeros, trabajadores migrantes o grupos de trabajadores que se ven expuestos al paludismo y vuelven a zonas donde se ha eliminado o

se está eliminando la enfermedad. Los viajeros toman primaquina durante toda su estancia en una zona endémica y durante la primera semana tras su retorno (profilaxis causal).

- Tratamiento presuntivo contra las recidivas. Los viajeros que han tomado quimioprofilaxis durante el viaje (como se ha mencionado arriba) reciben un tratamiento completo con primaquina para evitar recidivas con origen en el reservorio de hipnozoítos. Este tratamiento puede centrarse en la prevención de la transmisión a partir de viajeros, trabajadores migrantes o grupos de trabajadores que hayan estado expuestos a un riesgo relativamente elevado de paludismo y vuelvan a zonas en las que se haya eliminado o se esté eliminando la enfermedad (47).

2.2.2 PROBLEMAS

El único fármaco aprobado para atacar las fases hepáticas, la primaquina, causa hemólisis leve o grave en pacientes con déficit de G6PD. La primaquina no está aprobada en ningún país para ser utilizada en la quimioprofilaxis ni en el tratamiento presuntivo (tal como se ha descrito antes), aunque algunos gobiernos recomiendan este uso no aprobado.

2.2.3 RECOMENDACIONES

- La quimioprofilaxis podría ser una importante estrategia en determinados grupos de población en los que se puedan realizar pruebas de detección del déficit de G6PD, como los militares, y en grupos que tengan gran exposición al paludismo y presenten un alto riesgo de introducir la enfermedad en poblaciones por lo demás expuestas a un riesgo muy bajo o nulo de infección.
- El uso de la cloroquina en embarazadas solo se recomienda para prevenir recidivas en mujeres que hayan tenido paludismo por *P. vivax* durante el embarazo, porque la primaquina está contraindicada en el embarazo. No se recomienda la profilaxis sistemática con cloroquina como forma de prevenir el paludismo por *P. vivax* en el embarazo en zonas en las que la transmisión es alta.
- Por el momento la OMS no recomienda el uso del tratamiento preventivo en masa con primaquina ni de la profilaxis causal como estrategias generales.

2.3 DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR *P. VIVAX*

2.3.1 PRINCIPIOS

Los signos y los síntomas clínicos no permiten distinguir el paludismo por *P. vivax* del paludismo por *P. falciparum* y de muchas otras causas de enfermedad febril. Por consiguiente, es necesaria una confirmación parasitológica mediante el examen microscópico de un frotis de sangre con tinción de Giemsa o mediante una prueba inmunocromatográfica que emplee anticuerpos monoclonales contra antígenos del parásito (es decir, una PDR). El límite de detección con microscopistas expertos se considera

de aproximadamente 4 a 20 parásitos/ μ l de sangre, pero en entornos clínicos se considera que la microscopía carece de fiabilidad por debajo de 50 parásitos/ μ l (48). El límite de detección de la mayoría de las PDR es de 200 parásitos/ μ l. Con bajas densidades de parásitos (< 200 parásitos/ μ l), las PDR son menos sensibles para *P. vivax* que para *P. falciparum*, aunque el rendimiento en la detección de *P. vivax* ha aumentado mucho en los últimos años (49).

2.3.2 PROBLEMAS

- *P. vivax* presenta frecuentemente menores densidades de parásitos (generalmente 10 veces menores) que *P. falciparum*, lo que hace que las infecciones por *P. vivax* sean más difíciles de detectar con PDR o microscopía. Por consiguiente, las infecciones de baja densidad únicamente por *P. vivax* pueden quedar sin diagnosticar y dar resultados negativos en las pruebas, mientras que las infecciones mixtas pueden ser registradas como infecciones por *P. falciparum*.
- La fase hepática (hipnozoíto) es indetectable con los métodos diagnósticos disponibles hoy día.
- En algunas zonas donde hay infecciones por *P. vivax*, la escasa accesibilidad de los servicios impide que los pacientes sean sometidos a pruebas diagnósticas. Los profesionales del sector privado, en particular, pueden no proporcionar pruebas diagnósticas. En zonas con transmisión muy baja, los clínicos pueden no considerar el paludismo como una posible causa de fiebre y no solicitar pruebas de diagnóstico de esta enfermedad.
- La garantía de la calidad de la microscopía puede estar ausente o ser llevada a cabo de forma irregular.

2.3.3 OPORTUNIDADES

Las PDR pueden aumentar el acceso a las pruebas diagnósticas con una formación mínima y un bajo costo (generalmente < US\$ 1 por prueba). La mayoría de las PDR son estables a temperatura ambiente durante muchos meses, y tienen muchas fuentes comerciales. Varias pruebas alcanzan niveles de detección > 90% tanto de *P. vivax* como de *P. falciparum* con umbrales de 200 parásitos/ μ l (49). Estas pruebas son adecuadas para el diagnóstico del paludismo agudo por *P. vivax*.

2.3.4 RECOMENDACIONES

- Se recomienda la confirmación parasitológica mediante microscopía o PDR en todos los pacientes sospechosos de paludismo antes de iniciar un tratamiento. Hay que esforzarse por garantizar el acceso a las pruebas diagnósticas en los sectores tanto privado como público.
- Los resultados del diagnóstico parasitológico deben estar disponibles poco después (menos de 2 horas) de la presentación del paciente. En caso de ausencia o retraso del diagnóstico parasitológico, los pacientes sospechosos de paludismo grave y los pertenecientes a otros grupos de riesgo deberían ser tratados inmediatamente con base en la sospecha clínica.
- Microscopía: deberían ponerse en práctica las normas de la OMS con respecto a la capacitación, certificación y garantía de calidad en materia de microscopía del paludismo (50,51). La escasa sensibilidad

es el principal problema diagnóstico en el contexto clínico; por consiguiente, la formación de los microscopistas clínicos debería tener como objetivo la maximización de la detección. Para descartar infecciones con baja densidad de parásitos, en los pacientes con sospecha de paludismo deberían examinarse repetidos frotis antes de que se pueda concluir con confianza que el paciente es negativo para *P. vivax*.

- PDR: cuando no se pueda garantizar la calidad de los servicios de microscopía, se recomienda el uso de las PDR (51). En zonas donde coexisten *P. falciparum* y *P. vivax* se deberían utilizar PDR bivalentes a fin de diferenciar ambas especies. Las PDR utilizadas deberían ser aquellas que hayan sido evaluadas mediante el programa de la OMS de análisis de productos y que cumplan los criterios de adquisición recomendados por la Organización (49).
- Las capacidades en materia de diagnóstico, en particular la garantía de la calidad, deberían mantenerse aunque se haya eliminado el paludismo o se está cerca de eliminarlo.

2.4 DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE G6PD

2.4.1 PRINCIPIOS

El único fármaco disponible para tratar la fase hepática de la infección por *P. vivax*, la primaquina, causa una hemólisis leve a grave (potencialmente mortal) en pacientes con déficit de G6PD. El riesgo de hemólisis inducida por la primaquina depende de la dosis y de la magnitud del déficit de G6PD. La primaquina se elimina rápidamente, por lo que la hemólisis es autolimitada, siempre que no se tomen otros fármacos. Se han descrito más de 180 variantes genéticas del déficit de G6PD que contribuyen a la variación de la magnitud del déficit. En países en los que el paludismo es endémico, el déficit de G6PD presenta una frecuencia alélica del 8% (recuadro 1.2).

El objetivo de las pruebas de detección del déficit de G6PD es determinar si un paciente puede ser tratado de forma segura con primaquina. Se cree que una actividad de la G6PD en los eritrocitos de alrededor del 30% de los valores normales, o más elevada, confiere un riesgo aceptable con dosis terapéuticas normales de primaquina. Este valor se basa en los parámetros de detección de la prueba de fluorescencia con dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH), que se ha utilizado ampliamente en entornos operacionales tanto para orientar las decisiones terapéuticas como para determinar qué pacientes deberían incluirse en los ensayos clínicos (49).

2.4.2 PROBLEMAS

Las pruebas de detección del déficit de G6PD no suelen estar disponibles en entornos extra hospitalarios. En la actualidad se utilizan tres categorías principales de pruebas para medir la actividad de la G6PD:

- Dos de ellas, la prueba de fluorescencia y el ensayo espectrofotométrico, permiten detectar el déficit de G6PD en varones hemicigóticos y mujeres homocigóticas, pero pueden presentar problemas para detectarlo en mujeres heterocigóticas, porque la subpoblación de eritrocitos sanos puede tener una actividad normal de la G6PD (52).

- El ensayo citoquímico detecta el déficit de G6PD de forma fiable en mujeres heterocigóticas porque examina la actividad de eritrocitos individuales, pero es más caro y más difícil de realizar.

Por el momento estas pruebas no son adecuadas para un uso sistemático sobre el terreno en la mayoría de los entornos porque requieren una cadena de frío que funcione bien y laboratorios y personal cualificados, o porque son demasiado caras. En la actualidad se utilizan principalmente en la investigación y las encuestas, así como en los pocos entornos clínicos en los que se pueden utilizar fácilmente.

La genotipificación puede ayudar a detectar las mujeres heterocigóticas, pero es cara y requiere equipos complejos. Además, hay que conocer de antemano las variantes genéticas. Hasta ahora se conocen más de 180 alelos para el déficit de G6PD, pero puede haber más. Las pruebas pueden indicar que un paciente tiene una actividad normal de la G6PD cuando en realidad es deficitaria debido a una variante génica todavía desconocida.

2.4.3 OPORTUNIDADES

- Recientemente se han comercializado pruebas de tamizaje rápidas basadas en la reducción de la tinción que se pueden utilizar en centros sanitarios periféricos. Aunque son prometedoras, son necesarias evaluaciones más rigurosas antes de que se puedan recomendar para el diagnóstico habitual de los pacientes antes del tratamiento con primaquina.
- Los análisis de la G6PD forman parte del tamizaje nacional de los recién nacidos en la India, Filipinas y Viet Nam (53), aunque la cobertura de esas pruebas es incompleta.

2.4.4 RECOMENDACIONES

- Siempre que sea posible, antes de administrarles primaquina se deberían analizar todos los pacientes para determinar si tienen déficit de G6PD. Las pruebas de detección del déficit de G6PD en casos de paludismo por *P. vivax* deberían considerarse parte integral de la garantía del acceso universal al diagnóstico y al tratamiento.
- Las pruebas de detección del déficit de G6PD deberían incorporarse a las directrices terapéuticas, poniendo servicios a disposición a medida que se vayan desarrollando nuevas herramientas (posiblemente con derivación de los pacientes a centros sanitarios de nivel superior).
- Donde no haya disponibles pruebas de detección del déficit de G6PD resulta difícil hacer generalizaciones sobre el enfoque correcto de la conducta clínica, porque la evaluación de cada individuo depende del riesgo de consecuencias adversas (relacionado con la dosis probable de primaquina que sea necesaria, la prevalencia y gravedad del déficit de G6PD en la zona, la intensidad de la anemia y la disponibilidad de transfusiones de sangre) y de los potenciales beneficios (relacionados con la probabilidad de recidiva). En algunas circunstancias, la evaluación favorecerá la no administración de primaquina, y en otras el inicio de un tratamiento radical después de informar al paciente de los posibles riesgos y de que debe detener el tratamiento si se siente enfermo o si la orina se vuelve roja o negra.

2.5 TRATAMIENTO DEL PALUDISMO NO COMPLICADO POR *P. VIVAX*

2.5.1 PRINCIPIOS

El tratamiento completo del paludismo por *P. vivax* requiere el tratamiento de los parásitos en sus fases sanguínea y hepática, para lograr la curación clínica y prevenir las recidivas, la transmisión subsiguiente y la progresión hacia la enfermedad grave. La mayoría de los fármacos activos contra el paludismo por *P. falciparum* también son eficaces contra las fases asexuales de *P. vivax*; la excepción son los antifolatos (pirimetamina, proguanil, sulfonamida, sulfadoxina y dapsona), que actúan lentamente y son vulnerables a la aparición rápida de farmacoresistencia.

En la mayoría de las zonas endémicas, la cloroquina sigue siendo eficaz contra *P. vivax*. Sin embargo, en nueve países (Brasil, Etiopía, Indonesia, Islas Salomón, Malasia, Myanmar, Papua Nueva Guinea, Perú y Tailandia) se ha descrito al menos un verdadero caso de resistencia a la cloroquina (con concentraciones de cloroquina y desetilcloroquina en sangre completa de 100 ng/ml el día del fracaso) (54).

La mefloquina, la atovacuona más proguanil, la holofantrina, la dihidroartemisinina-piperaquina y el artesunato-pironaridina tienen buena eficacia frente a *P. vivax* resistente a la cloroquina en los ensayos clínicos. Los tratamientos combinados basados en la artemisinina (TCA) son muy eficaces en el paludismo por *P. vivax*, con la excepción del artesunato más sulfadoxina-pirimetamina, cuya eficacia se ve comprometida de forma significativa por la resistencia. Las respuestas iniciales a los TCA son rápidas, hecho que refleja la gran sensibilidad de *P. vivax* a los derivados de la artemisinina; los fármacos asociados pueden ofrecer protección temporal, pero las recidivas son frecuentes, a menos que se administre primaquina. Con respecto a la distribución de las recidivas posteriores, hay diferencias que reflejan la cinética de eliminación de los fármacos asociados. Por ejemplo, las recurrencias, que se presumen recidivas, ocurren antes tras la administración de artemeter-lumefantrina que tras el tratamiento con dihidroartemisinina-piperaquina o artesunato-mefloquina, porque la lumefantrina se elimina más rápidamente que la mefloquina o la piperaquina. Esta misma distribución temporal de las recurrencias con algunos fármacos en particular se observa también en las infecciones por *P. vivax* que se producen después de hasta un tercio de los casos de infección aguda por *P. falciparum* en Asia Sudoriental (21,22).

La mayoría de los fármacos esquizontocidas son activos frente a los gametocitos de *P. vivax* (55) (aunque no frente a los gametocitos de *P. falciparum*), y si se administran prontamente pueden ayudar a reducir la transmisión de *P. vivax*. Sin embargo, en la actualidad solo se dispone de la primaquina para luchar contra los parásitos en fase hepática. Para la curación radical, la OMS recomienda un tratamiento de 14 días con primaquina, fármaco que se ha evaluado sobre todo en combinación con la cloroquina, y ambas parecen tener un efecto sinérgico para lograr la curación radical. Las fases asexuales de *P. vivax* son sensibles a la primaquina; por consiguiente, la combinación de cloroquina más primaquina puede considerarse un tratamiento combinado para las fases sanguíneas, además de proporcionar una curación radical.

La primaquina también ha demostrado ser eficaz cuando se administra con dihidroartemisinina-piperaquina 28 días después del tratamiento del ataque agudo (18).

2.5.2 PROBLEMAS

- La primaquina produce hemólisis leve a moderada en pacientes con déficit de G6PD. Las pruebas actuales para detectar el déficit de G6PD no son adecuadas para la mayoría de los entornos clínicos porque requieren laboratorios y personal especializados o porque son muy caras.
- En entornos en los que no se dispone de pruebas de detección del déficit de G6PD y en los que su prevalencia es elevada, el riesgo de hemólisis puede ser prohibitivo, especialmente en Asia Meridional y Sudoriental, donde las variantes graves son frecuentes (56). Por consiguiente, aunque se puede incluir la primaquina en las directrices terapéuticas nacionales, a menudo no se utiliza o no está disponible debido a la reticencia de los clínicos a prescribirla debido a los problemas de seguridad.
- En las directrices actuales se recomienda no administrar primaquina a embarazadas o madres lactantes con niños de menos de 6 meses ni a estos niños, debido a sus problemas de seguridad. Estos grupos son vulnerables a la morbilidad y la mortalidad causadas por el paludismo por *P. vivax*, como la anemia crónica y grave, el paludismo grave, el aborto espontáneo y el deterioro del desarrollo cognitivo.
- Quienes reciben el tratamiento de 14 días con primaquina presentan importantes problemas de cumplimiento del tratamiento. No obstante, la insistencia no cualificada en dicho cumplimiento puede resultar nociva para los pacientes con déficit de G6PD no diagnosticado.
- Los tratamientos breves con dosis altas de primaquina (dosis total de 210–420 mg) pueden mejorar el cumplimiento, pero se asocian con más efectos colaterales gastrointestinales y aumentan el riesgo de hemólisis en los pacientes con déficit de G6PD. Sin embargo, los ensayos clínicos han revelado que un tratamiento de 5 días (dosis total de 75 mg) no es eficaz contra las recidivas (57,58).
- Aunque la administración semanal de primaquina (0,75 mg/kg) puede mitigar el riesgo de hemólisis en pacientes con déficit de G6PD, sigue siendo necesaria una supervisión médica estrecha, además de que puede resultar difícil garantizar el cumplimiento del régimen de 8 semanas con una única dosis semanal.
- No hay datos sobre las interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas entre la primaquina y los diversos TCA con probabilidades de ser utilizados frente a *P. vivax*; además, no se ha evaluado adecuadamente la seguridad de estos tratamientos. Asimismo, hay escasa información sobre la eficacia de la primaquina cuando se administra con TCA, tanto simultánea como secuencialmente. Un estudio demostró una buena eficacia y seguridad de la primaquina (0,5 mg/kg diarios durante 14 días) cuando se administró 28 días después del inicio del tratamiento con dihidroartemisinina-piperaquina (18).

2.5.3 OPORTUNIDADES

Los fármacos que están en fase de desarrollo, entre ellos la tafenoquina, podrían proporcionar una curación radical con tratamientos más breves o de una sola dosis. Sin embargo, la tafenoquina, como todas las 8-aminoquinolinas, plantea problemas de seguridad similares a los de la primaquina con respecto al déficit de G6PD.

2.5.4 RECOMENDACIONES

Tratamiento de la infección sanguínea

En la última edición de las directrices sobre el tratamiento del paludismo figuran las recomendaciones para el tratamiento del paludismo agudo no complicado por *P. vivax* (59).

- En zonas con infecciones sensibles a la cloroquina, la OMS recomienda que los adultos y los niños sean tratados con un TCA (excepto las embarazadas en el primer trimestre) o cloroquina.
- Con la excepción del artesunato + sulfadoxina-pirimetamina, cuya eficacia se ve comprometida por la resistencia a la sulfadoxina-pirimetamina, para el tratamiento de las infecciones por parásitos en fase sanguínea se puede ofrecer el mismo tratamiento para el paludismo por *P. vivax* que para el paludismo por *P. falciparum*. Una política unificada de tratamiento de las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* ofrece eficiencia operacional y reduce el uso de la cloroquina contra el paludismo por *P. falciparum* allí donde esta especie puede diagnosticarse erróneamente como *P. vivax*; los TCA también son el tratamiento de elección para las infecciones mixtas.
- En el primer trimestre del embarazo debe utilizarse la quinina en vez de los TCA.
- En zonas donde se sepa que *P. vivax* es resistente a la cloroquina, los TCA basados en la mefloquina, la lumefantrina o la piperquina son el tratamiento de elección recomendado. La combinación artesunato-amodiaquina también puede ser efectiva en algunas zonas.

Prevención de las recidivas

- Para lograr una curación radical (curación y prevención de las recidivas) es necesario un tratamiento de 14 días con primaquina. Se recomienda el uso de la primaquina en todos los contextos de transmisión. Para *P. vivax* con recidivas frecuentes se necesitan dosis totales de 3,5 mg de base/kg (0,25 mg/kg/día) en entornos templados y 7 mg de base/kg (0,5 mg/kg/día) en entornos tropicales. Cuando se toma con el estómago vacío, la primaquina causa molestias abdominales que limitan la dosis, por lo que debe tomarse siempre junto con alimentos.
- La primaquina está contraindicada en embarazadas y madres lactantes (a no ser que el niño tenga más de 6 meses y se sepa que no padece déficit de G6PD), así como en lactantes de menos de 6 meses. La seguridad y la eficacia de la primaquina contra las recidivas cuando se combina con cualquiera de los TCA recomendados para *P. vivax* resistente a la cloroquina todavía no están establecidas, excepto en el caso de la dihidroartemisinina-piperquina.

- En pacientes con déficit de G6PD conocido se puede considerar la administración una vez a la semana de primaquina a dosis de 0,75 mg de base/kg de peso corporal durante 8 semanas. La decisión de administrar o no primaquina debe depender de la posibilidad de administrar el tratamiento bajo supervisión médica estrecha (para detectar potenciales efectos adversos hematológicos inducidos por la primaquina), y del acceso fácil a centros de salud con servicios de transfusión.
- Algunas mujeres heterocigóticas que dan resultados normales o no presentan déficit en las pruebas cualitativas de tamizaje del déficit de G6PD tienen actividad intermedia de esta enzima y pueden sufrir una hemólisis considerable. El déficit intermedio (30–80% de lo normal) y la actividad enzimática normal (> 80% de lo normal) solo se pueden diferenciar con pruebas cuantitativas. En ausencia de pruebas cuantitativas, se debe considerar que todas las mujeres pueden presentar actividad intermedia de la G6PD y administrárseles un tratamiento de 14 días con primaquina, dándoles información para que puedan reconocer los signos de anemia hemolítica y suspender la toma de primaquina, y para que sepan dónde buscar atención en caso de que aparezcan esos signos.
- Si no se dispone de pruebas de detección del déficit de G6PD, la decisión de prescribir o no primaquina debería basarse en una evaluación de los beneficios de la prevención de las recidivas frente al riesgo de anemia hemolítica inducida por la primaquina. Esto depende de la prevalencia del déficit de G6PD en la población, de la gravedad de los genotipos prevalentes y de la capacidad de los sistemas de salud para identificar y tratar la anemia hemolítica inducida por la primaquina.
- Las embarazadas con paludismo agudo por *P. vivax* deberían ser tratadas con cloroquina (cualquiera que sea el trimestre de la gestación) o un TCA (en el segundo y tercer trimestres). En zonas con *P. vivax* resistente a la cloroquina o en las que se aplique una política unificada de tratamiento, se debería utilizar la quinina en el primer trimestre y un TCA en el segundo y el tercer trimestres. La primaquina está contraindicada en embarazadas, lactantes menores de 6 meses y madres lactantes (a no ser que se sepa que el niño tiene una actividad normal de la G6PD). Como alternativa, se puede administrar quimioprofilaxis con cloroquina para suprimir las recidivas tras el paludismo agudo por *P. vivax* durante el embarazo. Tras el parto, y después de que haya terminado la lactancia materna, se puede administrar primaquina para completar la curación radical.
- Los métodos para mejorar la adherencia al tratamiento pueden incluir el tratamiento bajo observación directa, en el que cada dosis es administrada por un trabajador sanitario cualificado, o mejoras en los envases y mensajes sanitarios. Los programas pueden ser reacios a fomentar vivamente la observación plena por temor a estimular de forma involuntaria la continuación del tratamiento en pacientes con síntomas de anemia hemolítica aguda. Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos e informados de que han de interrumpir el tratamiento si se sienten enfermos o si la orina se vuelve roja o negra.
- Como la primaquina se utiliza cada vez más y se combina con frecuencia creciente con otros fármacos acerca de cuya seguridad no hay datos, cada vez es más necesario mejorar la farmacovigilancia en todas las zonas en las que se emplee la primaquina. Esto mejorará

los conocimientos sobre la seguridad del fármaco y aumentará la capacidad de detección de efectos colaterales raros.

- Como mínimo, los informes de farmacovigilancia deberían incluir datos sobre el paciente (edad, sexo, embarazo y enfermedades concomitantes), el tratamiento (dosis, duración y fármacos administrados simultáneamente), los eventos adversos (síntomas, gravedad y tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y su aparición) y el notificante. Estos datos pueden recopilarse en dispensarios y hospitales, y deberían comunicarse a un organismo o programa central que pueda reunirlos y comunicarlos. Debería prestarse especial atención a los síntomas de anemia hemolítica cuando la primaquina se utilice ampliamente.

2.6 TRATAMIENTO DEL PALUDISMO GRAVE POR *P. VIVAX*

2.6.1 PRINCIPIOS

Está demostrado que en la infección por *P. vivax* puede haber enfermedad grave con niveles muy bajos de parasitemia. Un grado relativamente bajo de parasitemia no asegura un buen pronóstico con esta especie, al contrario de lo que ocurre con *P. falciparum*.

En un estudio realizado en un hospital brasileño, los criterios de paludismo grave por *P. falciparum* se correlacionaron bien con un diagnóstico de infección por *P. vivax* y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, aunque las densidades parasitarias asociadas al ingreso en la unidad de cuidados intensivos fueron relativamente bajas (500 parásitos/ μ l de sangre) (60). Las manifestaciones descritas en el paludismo grave por *P. vivax* incluyen la anemia grave, la trombocitopenia, el edema pulmonar agudo y, menos frecuentemente, el paludismo cerebral, la pancitopenia, la ictericia, la ruptura del bazo, la hemoglobinuria, la insuficiencia renal aguda y el choque.

Estudios multicéntricos a gran escala realizados en pacientes de Asia y África han demostrado una clara superioridad del artesunato intravenoso sobre la quinina con respecto a la reducción de la tasa de letalidad en el paludismo grave por *P. falciparum*. El artesunato intravenoso también produce una respuesta clínica rápida en pacientes con paludismo grave por *P. vivax* (61,62).

2.6.2 PROBLEMAS

No se han hecho estudios clínicos que comparen la mortalidad con el artesunato intravenoso y la quinina en la infección grave por *P. vivax*.

2.6.3 RECOMENDACIONES

- El paludismo grave por *P. vivax* se define igual que el paludismo grave por *P. falciparum*, pero sin umbrales de densidad de parásitos (recuadro 2.1).
- Los tratamientos antipalúdicos recomendados para el paludismo grave por *P. vivax* son los mismos que en el caso del paludismo por *P. falciparum*. Los adultos y niños con paludismo grave (incluidos los lactantes, las embarazadas en cualquier trimestre de la gestación y las madres lactantes) deberían ser tratados con artesunato intravenoso o intramuscular durante 24 horas, como mínimo, y hasta que puedan tolerar la medicación oral. Los niños de peso <20 kg deberían recibir una dosis de artesunato mayor (3 mg/kg de peso por dosis) que los niños de más peso y los adultos (2,4 mg/kg de peso por dosis). Si no se dispone de artesunato parenteral, se debería utilizar artemeter de preferencia a la quinina.
- Tras la administración de artesunato parenteral durante un mínimo de 24 horas, el tratamiento se puede terminar con un ciclo completo de TCA o cloroquina orales (en países en los que la cloroquina es el tratamiento de elección). Tras la recuperación se administrará un ciclo completo de tratamiento radical con primaquina (59).

Recuadro 2.1. Definición del paludismo grave por *P. vivax* (59)

El paludismo grave por *P. vivax* se define igual que el paludismo grave por *P. falciparum*, pero sin umbrales de densidad de parásitos (es decir, uno o más de los siguientes, en ausencia de una causa alternativa identificada, y en presencia de parasitemia por *P. vivax* asexual).

- **Alteración de la consciencia:** puntuación de coma de Glasgow < 11 en adultos o puntuación de coma de Blantyre < 3 en niños.
- **Postración:** debilidad generalizada que impida que el paciente se siente, se mantenga de pie o camine sin ayuda.
- **Múltiples convulsiones:** más de dos episodios en 24 horas.
- **Acidosis:** déficit de bases > 8 mEq/l o, si no está disponible, concentración plasmática de bicarbonato < 15 mmol/l o lactato en plasma venoso \geq 5 mmol/l. La acidosis grave se manifiesta clínicamente por dificultad respiratoria (respiración rápida, profunda y laboriosa).
- **Hipoglucemia:** glucosa plasmática o sanguínea < 2,2 mmol/l (< 40 mg/dl).
- **Anemia palúdica grave:** concentración de hemoglobina \leq 5 g/dl o hematocrito \leq 15% en niños de menos de 12 años (< 7 g/dl y < 20%, respectivamente, en adultos) con un recuento de parásitos > 10 000/ μ l.
- **Disfunción renal:** creatinina plasmática o sérica > 265 μ mol/l (3 mg/dl) o urea sanguínea > 100 000/ μ l.
- **Ictericia:** bilirrubina plasmática o sérica > 50 μ mol/l (3 mg/dl) con un recuento de parásitos > 100 000/ μ l.
- **Edema pulmonar:** confirmado por radiología o saturación de oxígeno < 92% en aire ambiente con una frecuencia respiratoria > 30/min, a menudo con tiraje y crepitantes a la auscultación.
- **Hemorragia importante:** por ejemplo sangrado recurrente o prolongado por la nariz, las encías o los puntos de venopunción; hematemesis o melenas.
- **Choque:** el choque compensado se define como un llenado capilar \geq 3 s o un gradiente de temperatura en la pierna (entre la zona media y proximal), pero sin hipotensión. A su vez, el choque descompensado se define como una tensión sistólica < 70 mm Hg en niños o < 80 mm Hg en adultos, con signos de afectación de la perfusión (frialidad periférica o llenado capilar prolongado).

2.7 FARMACORRESISTENCIA

2.7.1 PRINCIPIOS

La eficacia de los antipalúdicos contra *P. falciparum* se ha evaluado de varios modos: estudios de eficacia terapéutica (o estudios in vivo), pruebas in vitro y utilización de marcadores moleculares. Sin embargo, en la actualidad, solo los estudios de eficacia terapéutica son prácticos para los programas de control a fin de monitorear la resistencia de *P. vivax*. Para interpretar y comparar los resultados entre regiones y dentro de ellas y para seguir las tendencias a lo largo del tiempo, el monitoreo de la eficacia terapéutica debe seguir los procedimientos normalizados descritos por la OMS (63).

- Para confirmar la presencia de resistencia a la cloroquina es necesario comprobar la recurrencia de la infección durante 28 días y, además, medir la concentración de cloroquina en la sangre en el momento de la recurrencia. En el caso de la cloroquina, la resistencia puede confirmarse midiendo la concentración en la sangre total en el momento de la recurrencia. Toda infección por *P. vivax* que se haya desarrollado in vivo con una concentración de cloroquina > 100 ng/ml en sangre total ha de ser resistente a este fármaco. Sin embargo, todavía hay que definir mejor las concentraciones sanguíneas adecuadas de otros antipalúdicos.
- La resistencia a la cloroquina se describió por vez primera en 1989 en Australia entre personas que habían viajado a Papua Nueva Guinea (64). El fracaso del tratamiento hasta el día 28 o el fracaso de la profilaxis con este fármaco se ha observado en 21 países (65). Sin embargo, no se midió la concentración sanguínea de cloroquina en todos estos estudios. Se ha descrito al menos un verdadero caso de resistencia a la cloroquina (con concentraciones de cloroquina más desetilcloroquina de 100 ng/ml en sangre total el día del fracaso) en nueve países: Brasil, Etiopía, Indonesia, Islas Salomón, Malasia, Myanmar, Papua Nueva Guinea, Perú y Tailandia (54).
- Se han descrito fracasos del tratamiento tras la administración de primaquina con algunas cepas de *P. vivax*, sobre todo del Pacífico Occidental, Asia Sudoriental, Sudamérica y algunas zonas de África (47,66). Sin embargo, estos datos no permiten concluir que haya resistencia a la primaquina debido a varios potenciales factores de confusión, como las variaciones geográficas de las características de las recidivas, el carácter no supervisado del tratamiento, el riesgo de reinfección y las dificultades para encontrar grupos de control válidos (63,65,67). Para confirmar la resistencia también puede ser necesario descartar fenotipos CYP2D6 del citocromo P450 con metabolización lenta (68).

2.7.2 PROBLEMAS

- Una importante dificultad para interpretar los resultados de los estudios de eficacia terapéutica frente a *P. vivax* es la incapacidad para distinguir de forma fiable las recidivas, las recrudescencias y las reinfecciones. Los marcadores moleculares para genotipificar *P. vivax* tienen menos utilidad en los estudios de eficacia terapéutica que en el caso de *P. falciparum* porque las recidivas pueden ser causadas por el mismo genotipo que originó la enfermedad inicial o por genotipos distintos. Las recidivas son improbables cuando la parasitemia

reaparece en los 16 días siguientes a la administración del tratamiento, pero pasado este tiempo las recidivas ya no se pueden distinguir de las recrudescencias o reinfecciones. Esto puede ser especialmente importante en los TCA con una vida media relativamente breve, como el artemeter-lumefantrina.

- No hay ningún método in vitro estandarizado para *P. vivax*. Aunque el cultivo a corto plazo in vitro de aislados obtenidos sobre el terreno permite evaluar la sensibilidad de *P. falciparum* a los esquizonticidas, raramente se realiza fuera de laboratorios de investigación especializados. El desarrollo de pruebas in vitro similares para *P. vivax* resulta difícil porque el parásito invade preferentemente los eritrocitos jóvenes, hecho que limita su capacidad para reproducirse y adaptarse al cultivo continuo in vitro. Además, la cloroquina mata preferentemente los trofozoítos de *P. vivax* jóvenes, más que en fases maduras (69), y las infecciones por *P. vivax* presentan proporciones variables de estas subpoblaciones, de modo que las infecciones sensibles a la cloroquina dominadas por formas maduras se manifestarían como muy resistentes. Por consiguiente, el crecimiento del parásito debe ser controlado de forma experimental.
- Todavía no se han identificado marcadores moleculares de la resistencia a la cloroquina.
- El monitoreo de la eficacia de la primaquina requiere el tratamiento con un fármaco esquizonticida con vida media breve en un entorno en el que el riesgo de reinfección sea nulo (o mínimo) y un seguimiento del paciente adaptado a las características regionales del parásito (a veces durante periodos de hasta 1 año). Los resultados deben compararse con las tasas de recidiva conocidas de la región o con los resultados obtenidos en un grupo de control en el que la primaquina esté contraindicada. Además, la interacción entre un polimorfismo del citocromo P450 (CYP2D6) y el metabolismo de la primaquina puede reducir la eficacia aparente de la primaquina al reducir su biodisponibilidad en pacientes con ese polimorfismo (68). En la actualidad no es posible determinar a gran escala la presencia de ese polimorfismo, por lo que resulta difícil monitorear la eficacia de la primaquina de forma estandarizada.

2.7.3 RECOMENDACIONES

La OMS ha hecho recomendaciones sobre el monitoreo y la gestión de la resistencia a los antipalúdicos en su publicación titulada *Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy* (63):

- Los programas nacionales de control del paludismo deberían establecer centros centinela de vigilancia de la eficacia de los antipalúdicos. La experiencia indica que con cuatro a ocho centros por país se logra un equilibrio entre la representatividad y lo práctico. Los centros centinela deberían representar todos los estratos epidemiológicos del país, pero es esencial seleccionar un número “manejable” de centros para garantizar un monitoreo y una supervisión adecuadas. Cuando sea factible, los programas nacionales de control del paludismo deben utilizar los mismos centros para monitorear la eficacia de los fármacos frente a *P. falciparum* y *P. vivax*.
- Se recomienda un seguimiento de solo 28 días porque todavía no se han identificado marcadores moleculares para diferenciar las reinfecciones, las recidivas y las recrudescencias. Como los TCA se

utilizan cada vez más en el tratamiento de las infecciones por *P. vivax*, sobre todo en situaciones en las que es resistente a la cloroquina, también se debería monitorear sistemáticamente la sensibilidad de *P. vivax* a los TCA.

- Como la infección por *P. vivax* tiene una fase hepática latente, y el consiguiente potencial de recaer, muchos países recomiendan el tratamiento con primaquina para obtener la curación radical. La administración de primaquina junto con cloroquina o poco después de la administración de esta puede encubrir la resistencia a la cloroquina debido al efecto sinérgico frente a los parásitos resistentes a la cloroquina, con la consiguiente subestimación del riesgo de fracaso terapéutico o de resistencia a la cloroquina. La decisión de añadir primaquina a la cloroquina o los TCA durante los estudios de eficacia terapéutica será determinada por el objetivo de cada estudio; es decir, si el objetivo es evaluar la eficacia del tratamiento de primera línea (incluida la eficacia frente a las recaídas tempranas) o la eficacia únicamente del tratamiento frente a la fase sanguínea. En este último caso, el tratamiento con primaquina debería aplazarse hasta después de los 28 días de seguimiento. No obstante, si la política sanitaria local incluye la administración obligatoria de primaquina con cloroquina/TCA, se debería considerar como tasa de fracaso la de la combinación de primaquina con cloroquina/TCA.
- Los países deberían considerar la posibilidad de cambiar el tratamiento de primera línea del paludismo en caso de que la tasa total de fracasos (definida como la suma de los pacientes con fracaso terapéutico temprano o fracaso clínico o parasitológico tardío) supera el 10%. La selección del nuevo tratamiento antipalúdico para ser utilizado en el ámbito de la salud pública en el contexto de las directrices terapéuticas nacionales debería basarse en una tasa de curación media $\geq 95\%$, determinada en ensayos clínicos.

2.8 VIGILANCIA

2.8.1 PRINCIPIOS

La vigilancia con fines de planificación y aplicación del control y la eliminación del paludismo requiere información sobre:

- la necesidad de intervenciones antipalúdicas, y en particular sobre:
 - el tamaño de la población en riesgo;
 - el nivel de riesgo (juizado en función de la incidencia de la enfermedad o la prevalencia del parásito y las tasas de morbilidad o mortalidad);
 - la naturaleza del riesgo, teniendo en cuenta el comportamiento de las poblaciones humanas y los vectores;^a
- los recursos disponibles para el control y la eliminación del paludismo (financiación del programa, personal y productos);
- los niveles existentes de prestación de servicios (acceso de las poblaciones a los servicios y cobertura de las intervenciones), y
- la evolución de la incidencia de la enfermedad.

^a En salud pública, la vigilancia es la recopilación, análisis e interpretación continuos y sistemáticos de los datos relacionados con la salud que son necesarios para planificar, aplicar y evaluar la práctica de la salud pública (http://www.who.int/topics/public_health_surveillance/en/).

En resumen, la vigilancia eficaz permite que los programas dirijan los recursos a los lugares y los momentos en los que son necesarios para lograr el máximo impacto.

En la fase inicial del control del paludismo a menudo hay tantos casos de paludismo que no es posible examinar y reaccionar a cada caso confirmado; por ello, el análisis se basa en cifras agregadas y las medidas se toman a nivel poblacional. A medida que se reduce progresivamente la transmisión, cada vez es más posible y necesario buscar y responder a los casos individuales. En la fase de eliminación, el principal foco de atención de los programas es la detección de todas las infecciones palúdicas, sintomáticas o no, para garantizar que se curan radicalmente con suficiente prontitud y no generan casos secundarios.

2.8.2 PROBLEMAS

Los sistemas de información no siempre posibilitan el registro o notificación de servicios (pruebas diagnósticas y tratamiento) o eventos sanitarios (por ejemplo, hospitalizaciones) relacionados específicamente con *P. vivax*. Aunque la Clasificación Internacional de Enfermedades dispone de códigos para pacientes ingresados, la morbilidad grave y la mortalidad asociadas a *P. vivax* tienen probabilidades de ser subnotificadas debido a la inadvertencia de los clínicos y a la falta de definiciones estandarizadas del paludismo grave por *P. vivax*. En algunas zonas donde hay *P. vivax*, la mala accesibilidad dificulta que los pacientes utilicen los servicios de salud o hace que recurran a profesionales del sector privado que no figuran en los sistemas de información del sector público.

Las infecciones por *P. vivax* pueden verse subdiagnosticadas porque los individuos infectados pueden tener:

- parásitos asexuales en sangre y otros tejidos por debajo de los umbrales de detección de la microscopía y las PDR;
- infecciones mixtas en las que la densidad de *P. vivax* es inferior a la de *P. falciparum*, por lo que pasa desapercibido, o
- parásitos indetectables en fase hepática (hipnozoítos), para los cuales no hay pruebas diagnósticas.

En todas estas circunstancias, *P. vivax* pasará inadvertido, por lo que será subnotificado aunque los pacientes acudan a los servicios de salud. En algunas zonas el tipo más frecuente de infección por *P. vivax* puede ser asintomático, con muy baja densidad de parásitos, y esos casos ni siquiera acuden a los servicios de salud.

La utilización de pruebas moleculares más sensibles para detectar el paludismo resulta más cara y puede no ser adecuada para la vigilancia sistemática sobre el terreno. Puede haber un intervalo de varias semanas entre la obtención de las muestras y su análisis en el laboratorio, retraso en la obtención de los resultados que significa que esas pruebas tienen una utilidad limitada para responder a brotes focalizados. En la actualidad, la utilización de técnicas basadas en la detección de DNA está limitada a circunstancias especiales, como la confirmación del paludismo en ensayos clínicos sobre fármacos y en estudios de investigación.

2.8.3 OPORTUNIDADES

Se están desarrollando continuamente métodos más sensibles para detectar las infecciones palúdicas, y los avances en la tecnología de la

información y las comunicaciones ofrecen perspectivas de mejorar la puntualidad de las notificaciones, aumentar el intercambio de datos entre diferentes niveles del sistema de salud y entre diferentes sistemas de información, y mejorar el análisis de datos para ser utilizados por los programas.

2.8.4 RECOMENDACIONES

- Las recomendaciones de la OMS con respecto a la vigilancia del paludismo, en particular las normas sobre el registro y comunicación de datos, se resumen en los manuales *Disease surveillance for malaria control (70)* y *Disease surveillance for malaria elimination (71)*.
- Los programas de control de vectores deberían informar sistemáticamente de los datos sobre la cobertura de nuevas medidas de control de los vectores y de protección personal, que pueden influir en la transmisión de *P. vivax*.
- Los sistemas de información deberían estar ideados para posibilitar el monitoreo de la proporción de casos sospechosos sometidos a pruebas diagnósticas bivalentes o específicas para *P. vivax* y el tratamiento prescrito a los pacientes (sobre todo si se ha prescrito primaquina y se han realizado pruebas para detectar el déficit de G6PD). Deberían hacerse esfuerzos para obtener información de los profesionales sanitarios del sector privado, que con frecuencia representan una proporción sustancial de los tratamientos administrados. Se deberían utilizar encuestas a los centros sanitarios para estimar estos indicadores en situaciones en las que los sistemas de información habituales no se pueden adaptar para recopilar los datos pertinentes. Para estimar la proporción de pacientes que buscan atención en el sector privado se deberían efectuar encuestas domiciliarias.
- Los casos de paludismo por *P. vivax* identificados mediante la detección pasiva de casos, haya o no coinfección por *P. falciparum*, deberían anotarse en los sistemas de información sanitaria habituales. Deberían efectuarse evaluaciones de los casos registrados de forma sistemática en función de variables pertinentes (por ejemplo, grupo de edad, sexo, ocupación y embarazo), a fin de determinar qué poblaciones corren mayor riesgo de paludismo por *P. vivax*. Los datos notificados de forma sistemática deberían desagregarse en función de algunas variables pertinentes, a fin de poder monitorear los progresos de los programas en las poblaciones con más riesgo.
- Son necesarias definiciones estandarizadas del paludismo grave por *P. vivax* y de su mortalidad. Los sistemas de información deberían posibilitar la notificación de la morbilidad y mortalidad del paludismo grave por *P. vivax*. Todas las muertes por paludismo notificadas deberían ser investigadas para determinar los factores de riesgo y las probabilidades de que se debieran a *P. vivax*.
- A medida que los países avanzan hacia la eliminación se podrían emplear la PCR u otras herramientas muy sensibles para determinar la prevalencia de infecciones asintomáticas submicroscópicas como punto de referencia para evaluar la sensibilidad de los métodos de diagnóstico habituales.
- En la fase de eliminación hay que investigar cada uno de los casos para determinar si ha sido importado o adquirido in situ, y los sistemas de notificación deberían distinguir claramente estos dos tipos de casos. En la investigación de los casos, una evaluación anual de la estación

de transmisión de *P. vivax*, cuando los mosquitos son capaces de transmitir el paludismo y empiezan a aparecer nuevos casos de la enfermedad, contribuirá a diferenciar los nuevos casos de las recidivas.

- Deben investigarse los focos activos de *P. vivax* para comprender las características de la transmisión en cada foco y poder tomar decisiones sobre cuáles son las intervenciones que hay que adoptar.
- En la fase de la prevención de la reintroducción, los ministerios de salud deben mantener una vigilancia eficiente.

3. INNOVACIONES NECESARIAS

Un gran obstáculo al éxito del control y la eliminación del paludismo por *P. vivax* es la inexistencia de instrumentos para hacer frente a los retos biológicos específicos que plantea el parásito. El desarrollo y la utilización de nuevas herramientas también se ve limitado por las lagunas de conocimiento de la biología y la epidemiología del paludismo por *P. vivax*; son necesarias investigaciones fundamentales en estas áreas.

3.1 DESARROLLO DE NUEVAS HERRAMIENTAS Y ESTRATEGIAS

La biología de *P. vivax* plantea varios retos que dificultan el control y la eliminación del parásito con las herramientas existentes. En esta sección se destacan los principales retos y las innovaciones necesarias.

3.1.1 CONTROL DE LOS VECTORES

En las regiones en las que *P. vivax* es prevalente, la eficacia de los métodos convencionales de control de los vectores, como los MTI y el RRI, pueden verse comprometidos por el hecho de que los vectores pican y descansan al aire libre. Son necesarias investigaciones para:

- caracterizar los vectores responsables de la transmisión de *P. vivax* en diferentes lugares y determinar en qué circunstancias se pueden utilizar eficazmente las intervenciones convencionales de control de los vectores;
- evaluar la eficacia de los métodos de protección personal (por ejemplo, los repelentes y las ropas impregnadas de insecticidas) y otras herramientas, y determinar qué combinaciones de intervenciones son más eficaces en diferentes entornos, y
- desarrollar intervenciones de control de los vectores que vayan dirigidas a los mosquitos que pican y descansan al aire libre y los que se encuentran en entornos urbanos.

3.1.2 DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR *P. VIVAX* EN FASE SANGUÍNEA

Las infecciones por *P. vivax* tienen baja densidad de parásitos, por lo que tienen más probabilidades de pasar desapercibidas cuando los pacientes buscan tratamiento o cuando se emprenden estudios de base comunitaria. Son necesarias investigaciones para desarrollar métodos diagnósticos que:

- detecten más fácilmente los parásitos en el entorno clínico (con una sensibilidad de 25 parásitos/μl de sangre), y
- puedan detectar infecciones submicroscópicas y asintomáticas en entornos de eliminación, en los que es crucial detectar todas las infecciones.

3.1.3 DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR *P. VIVAX* EN FASE HEPÁTICA

Las infecciones en fase hepática (hipnozoítos) no se pueden detectar con los métodos diagnósticos actuales. Son necesarias investigaciones para desarrollar instrumentos que permitan detectar la presencia de hipnozoítos, a fin de:

- definir mejor la prevalencia de *P. vivax* en la población y el reto que supone para los programas de control y eliminación, y
- evaluar la eficacia de los fármacos para tratar la fase hepática del paludismo por *P. vivax*.

3.1.4 DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE G6PD

Los pacientes con déficit de G6PD tienen tendencia a sufrir hemólisis cuando se les administra primaquina. Los métodos disponibles y validados de detección del déficit de G6PD no son aplicables de forma sistemática sobre el terreno porque requieren laboratorios y personal capacitado o porque su precio es prohibitivo. Son necesarias investigaciones para:

- desarrollar una prueba para el déficit de G6PD que se pueda utilizar en el lugar de atención al paciente;
- definir las limitaciones de esa prueba en mujeres heterocigóticas para el déficit de G6PD, y
- definir hasta qué punto la primaquina se puede administrar con seguridad en ausencia de pruebas para el déficit de G6PD, teniendo en cuenta la prevalencia de este y la capacidad para monitorear los signos de hemólisis.

3.1.5 TRATAMIENTO CONTRA LOS HIPNOZOÍTOS

El único fármaco disponible para prevenir las recidivas, la primaquina, causa una hemólisis que puede ser leve o grave en pacientes con déficit de G6PD. La primaquina debe administrarse durante 14 días, lo cual dificulta la adherencia al tratamiento, y es un fármaco que no se recomienda en los grupos de población más sensibles a las consecuencias de repetidas recidivas (embarazadas y lactantes). La primaquina se ha investigado

sobre todo junto con la cloroquina, y parece que ambos fármacos tienen un efecto sinérgico para obtener la curación radical.

El desarrollo de un fármaco contra la fase hepática que sea eficaz y no tenga efectos colaterales importantes mejoraría mucho la eficacia del tratamiento de la infección por *P. vivax*. Son necesarias investigaciones sobre:

- estrategias para mejorar la observancia del tratamiento con primaquina;
- la eficacia y la seguridad de diferentes dosis de primaquina y de diferentes duraciones del tratamiento con este fármaco, a fin de determinar si es posible abreviar el tratamiento para aumentar la observancia;
- la eficacia y la seguridad de la primaquina en menores de 5 años;
- la eficacia y la seguridad de la primaquina administrada junto con TCA existentes o nuevos, y
- el desarrollo de un tratamiento seguro con dosis única para las fases hepáticas que se pueda utilizar en todos los grupos de población (la tafenoquina se puede administrar en dosis única, pero también conlleva riesgo de hemólisis).

3.1.6 PREVENCIÓN DE LAS RECIDIVAS SIN PRIMAQUINA

En embarazadas, madres lactantes, lactantes y pacientes con déficit de G6PD no se puede utilizar la primaquina para evitar las recidivas. Los pacientes con mutaciones de la CYP2D6 no responden a la primaquina. Son necesarias investigaciones para optimizar las pautas de quimioprofilaxis supresora con cloroquina, mefloquina, atovuona-proguanil u otros fármacos.

3.1.7 DESARROLLO DE VACUNAS

La única vacuna contra *P. vivax* que se encuentra en fase de desarrollo clínico va dirigida a la interacción entre la proteína de unión del antígeno Duffy de *P. vivax* y el antígeno eritrocitario humano Duffy. Se han hecho escasos progresos en el desarrollo de vacunas contra las fases pre-eritrocitarias y de una vacuna bloqueante de la transmisión basada en la Pvs25 de la fase sexual. Una prioridad que se mantiene es el desarrollo posterior de potenciales vacunas contra *P. vivax*, tal como se articula en la versión actualizada de la publicación *Malaria vaccine technology roadmap (72)*.

3.2 BIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PALUDISMO POR *P. VIVAX*

Para desarrollar nuevas herramientas y entender qué estrategias serán más eficaces para el control y la eliminación es crucial un mejor conocimiento de la biología y la epidemiología del paludismo por *P. vivax*.

3.2.1 BIOLOGÍA

Un mejor conocimiento de la biología y la fisiopatología del paludismo por *P. vivax* facilitaría el desarrollo de mejores herramientas diagnósticas, nuevos medicamentos y vacunas. Son necesarias investigaciones sobre:

- cómo invade *P. vivax* los reticulocitos y cómo remodela la membrana eritrocitaria tras la invasión. Esto facilitaría mucho la identificación de antígenos candidatos para nuevas vacunas y posibles nuevos fármacos;
- el mecanismo de recidiva;
- los mecanismos mediante los cuales *P. vivax* desencadena formas graves de la enfermedad, tales como la contribución patogénica relativa del secuestro extravascular (por ejemplo, en el bazo y la médula ósea) y la inflamación, y los posibles papeles de las enfermedades concomitantes en la exacerbación del paludismo, y
- métodos asequibles y prácticos de cultivo en el laboratorio de los parásitos en fase sanguínea o hepática, a fin de facilitar el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, medicamentos y vacunas. Estos métodos deberían permitir la maduración plena, sobre todo de los hipnozoítos, para que den lugar a merozoítos invasores.

3.2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Es necesario un mejor conocimiento de la epidemiología del paludismo por *P. vivax*, de modo que las estrategias de control y eliminación se puedan planificar y monitorear de forma más eficaz. Son necesarias investigaciones en las áreas siguientes:

- la extensión mundial de la infección por *P. vivax*, la morbilidad, la enfermedad grave y la mortalidad, y las características de la población con mayor riesgo, así como el papel de la negatividad Duffy. Ello puede incluir el uso de la PCR para determinar con mayor exactitud la prevalencia de las infecciones submicroscópicas por *P. vivax* y la asociación entre *P. vivax* y la enfermedad grave;
- la contribución de los hipnozoítos (en comparación con las nuevas infecciones transmitidas por los mosquitos) a la incidencia de casos clínicos con cepas de *P. vivax* que poseen diferentes periodos de incubación, latencia y recidiva;
- la contribución de las infecciones de baja densidad a la transmisión de la enfermedad;
- la prevalencia del déficit de G6PD (y otros factores de riesgo de eventos adversos tras el tratamiento con primaquina), y
- la incidencia de eventos adversos asociados al tratamiento con primaquina.

4. DESARROLLO DE LA RESPUESTA A *P. VIVAX*

La considerable expansión de las intervenciones antipalúdicas desde 2000 ha contribuido a una reducción sin precedentes de la morbilidad y la mortalidad mundiales (9). Hemos llegado a una fase crítica en la que el mundo puede aprovechar los logros alcanzados y acelerar los progresos hacia la eliminación. La *Estrategia técnica mundial contra la Malaria 2016–2030* (73) fija metas ambiciosas consistentes en eliminar el paludismo en 35 países para 2030 y reducir las tasas de incidencia y mortalidad en un 90%. El paludismo por *P. vivax* representa un importante reto a la consecución de estas metas, dado que es responsable de aproximadamente la mitad de los casos de paludismo fuera de África y predomina en países que están cerca de lograr la eliminación.

Por consiguiente, hay que establecer a nivel mundial y nacional una respuesta convincente al paludismo por *P. vivax*. Para ello será necesario:

- **Reconocer que el control y la eliminación del paludismo por *P. vivax* requiere medidas adicionales y específicas**, entre ellas:
 - luchar contra los mosquitos que pican y descansan al aire libre allí donde representen la principal fuente de transmisión;
 - garantizar que los servicios de microscopía sean capaces de detectar las infecciones de baja densidad por *P. vivax*, o que se utilicen PDR bivalentes en aquellas zonas en que coexistan *P. falciparum* y *P. vivax*;
 - cuando proceda, realizar pruebas de detección del déficit de G6PD a todos los pacientes antes de administrarles primaquina;
 - tratar el paludismo por *P. vivax* en sus fases tanto sanguínea como hepática, y
 - establecer sistemas de vigilancia y monitoreo que puedan informar sobre las intervenciones específicas contra *P. vivax* y su impacto.
- **Priorizar la investigación sobre *P. vivax* para obtener nuevas herramientas y estrategias que puedan aumentar las medidas de control existentes**. En este sentido, hay una necesidad urgente de desarrollar:
 - intervenciones de control de los vectores dirigidas a los mosquitos que pican y descansan al aire libre;
 - métodos diagnósticos que detecten más fácilmente los parásitos en el entorno clínico, en particular las infecciones asintomáticas submicroscópicas y las infecciones en fase hepática;
 - una prueba de detección del déficit de G6PD que se pueda utilizar en el lugar de atención al paciente;
 - un fármaco que sea eficaz frente a la fase hepática, no tenga efectos colaterales significativos y pueda utilizarse en todos los grupos de población, y

- definir mejor la extensión mundial de la infección por *P. vivax*, la morbilidad, la enfermedad grave y sus factores de riesgo, a fin de facilitar una planificación eficaz de los programas.
- **Lograr inversiones suficientes de los países endémicos y los organismos donantes para desarrollar y aplicar las herramientas adicionales y las estrategias que se necesitan.** Las intervenciones contra el paludismo son muy rentables y una de las inversiones en salud pública que más beneficios aporta; ayudan a aliviar la pobreza, mejoran la equidad y contribuyen al desarrollo global. Es necesario persuadir a los donantes internacionales y los gobiernos nacionales para que inviertan en las medidas adicionales que requiere el control del paludismo por *P. vivax*, y que mantengan las inversiones aun cuando el paludismo se haya reducido a niveles bajos o haya sido eliminado.
- **Conseguir que *P. vivax* quede reflejado adecuadamente en los planes mundiales, regionales y nacionales de control y eliminación del paludismo.** La ejecución de esos planes debería monitorearse a intervalos regulares mediante indicadores de la cobertura programática y la incidencia de la enfermedad específicos para *P. vivax*.
- **Fomentar la concienciación de la población, la inclusión de la comunidad y la multisectorialidad en la planificación y la aplicación.** La colaboración estrecha con los líderes comunitarios y los asociados encargados de la ejecución es esencial para aumentar la aceptación y la asimilación de las estrategias. Los servicios de salud integrados y centrados en las personas deben planificarse de forma coordinada con las comunidades y los profesionales sanitarios de los sectores público y privado. Las intervenciones antipalúdicas solo pueden tener éxito si las comunidades adoptan las orientaciones en materia de utilización de las herramientas preventivas y los tratamientos recomendados. La comunicación bien planificada en materia de salud pública y los programas destinados a lograr cambios de comportamiento son esenciales para informar a las comunidades afectadas de los beneficios y el uso correcto de las herramientas de prevención del paludismo.
- **Lograr un compromiso político que garantice que las poblaciones más pobres y marginadas tienen acceso a los servicios.** En muchos países endémicos los pobres de las zonas rurales, las poblaciones migrantes (por ejemplo, las que viajan para realizar trabajos temporales) y otros grupos marginados corren los mayores riesgos de infección y enfermedad por *P. vivax*, y al mismo tiempo tienen el menor acceso a servicios curativos y preventivos eficaces. Las inversiones en nuevas herramientas y en la aplicación de los programas tendrán poco efecto si no hay un compromiso con la eliminación de los obstáculos con que se encuentran las poblaciones afectadas para acceder a intervenciones preventivas y curativas apropiadas. Las poblaciones que viven en zonas remotas o de difícil acceso y disponen de un acceso limitado a los centros sanitarios a veces solo pueden recibir apoyo con planteamientos basados en la comunidad, a menudo en colaboración con asociados encargados de la ejecución.

Los progresos recientes en la reducción del paludismo a nivel mundial muestran que, con inversiones suficientes y la combinación correcta de estrategias se pueden hacer progresos notables en la lucha contra esta enfermedad. Si los programas de lucha contra *P. vivax* se vuelven prioritarios y se invierte en nuevas herramientas, se abrirá la puerta a una consecución más rápida de la eliminación del paludismo en muchas partes del mundo y a los múltiples beneficios sanitarios y económicos que ello conllevará.

5. REFERENCIAS

- 1 Gething PW, Elyazar IR, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA et al. A long neglected world malaria map: *Plasmodium vivax* endemicity in 2010. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(9):e1814 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970336>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 2 Battle KE, Gething PW, Elyazar IR, Moyes CL, Sinka ME, Howes RE et al. The global public health significance of *Plasmodium vivax*. Advances in Parasitology. 2012;80:1–111 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123979001000013>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 3 Hay SI, Sinka ME, Okara RM, Kabaria CW, Mbithi PM, Tago CC et al. Developing global maps of the dominant *Anopheles* vectors of human malaria. PLoS Medicine. 2010;7(2):e1000209 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2817710/pdf/pmed.1000209.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 4 Gething PW, Van Boeckel TP, Smith DL, Guerra CA, Patil AP, Snow RW et al. Modelling the global constraints of temperature on transmission of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*. Parasites & Vectors. 2011;4(1):92 (<http://www.parasitesandvectors.com/content/pdf/1756-3305-4-92.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 5 Guerra CA, Howes RE, Patil AP, Gething PW, Van Boeckel TP, Temperley WH et al. The international limits and population at risk of *Plasmodium vivax* transmission in 2009. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2010;4(8):e774 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914753/pdf/pntd.0000774.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 6 Gething PW, Patil AP, Smith DL, Guerra CA, Elyazar IR, Johnston GL et al. A new world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2010. Malaria Journal. 2011;10(1):378 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-10-378.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 7 Battle KE, Cameron E, Guerra CA, Golding N, Duda KA, Howes RE et al. Defining the relationship between *Plasmodium vivax* parasite rate and clinical disease. Malaria Journal. 2015;14(1):191 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/s12936-015-0706-3.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 8 Okell LC, Bousema T, Griffin JT, Ouedraogo AL, Ghani AC, Drakeley CJ. Factors determining the occurrence of submicroscopic malaria infections and their relevance for control. Nature Communications. 2012;3:1237 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535331/pdf/ncomms2241.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 9 WHO. World malaria report 2014. Geneva, World Health Organization (WHO). 2014 (http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en, consultado el 30 de junio de 2015).

- 10 Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(1-2 Suppl):97–106 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425182>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 11 Jeffery GM. Epidemiological significance of repeated infections with homologous and heterologous strains and species of *Plasmodium*. *Bulletin of the World Health Organization.* 1966;35(6):873–882 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2476277/pdf/bullwho00609-0063.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 12 Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL et al. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. *The Lancet Infectious Diseases.* 2009;9(9):555–566 ([http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(09\)70177-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(09)70177-X/abstract), consultado el 8 de julio de 2015).
- 13 Awab GR, Pukrittayakamee S, Imwong M, Dondorp AM, Woodrow CJ, Lee SJ et al. Dihydroartemisinin-piperaquine versus chloroquine to treat vivax malaria in Afghanistan: an open randomized, non-inferiority, trial. *Malaria Journal.* 2010;9(1):105 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-9-105.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 14 Ratcliff A, Siswanto H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung RM, Laihada F et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet.* 2007;369(9563):757–765 ([http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(07\)60160-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(07)60160-3.pdf), consultado el 8 de julio de 2015).
- 15 Garnham PCC. Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). In: Wernsdorfer WH & McGregor I, eds. *Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure)*. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1988:61–96.
- 16 Beutler E. The hemolytic effect of primaquine and related compounds: a review. *Blood.* 1959;14(2): 103–139 (<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/14/2/103.full.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 17 White NJ, Imwong M. Relapse. *Advances in Parasitology.* 2012;80:113–150 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123979001000025>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 18 Sutanto I, Tjahjono B, Basri H, Taylor WR, Putri FA, Meilia RA et al. Randomized, open-label trial of primaquine against vivax malaria relapse in Indonesia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013;57(3):1128–1135 (<http://aac.asm.org/content/57/3/1128.full.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 19 White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malaria Journal.* 2011;10(1):297 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-10-297.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 20 Shanks GD, White NJ. The activation of vivax malaria hypnozoites by infectious diseases. *The Lancet Infectious Diseases.* 2013;13(10):900–906 ([http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70095-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70095-1/abstract), consultado el 8 de julio de 2015).
- 21 Douglas NM, Nosten F, Ashley EA, Phaiphun L, van Vugt M, Singhasivanon P et al. *Plasmodium vivax* recurrence following falciparum and mixed species malaria: risk factors and effect of antimalarial kinetics. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):612–620 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292666>, consultado el 6 de julio de 2015).
- 22 Looareesuwan S, White NJ, Chittamas S, Bunnag D, Harinasuta T. High rate of *Plasmodium vivax* relapse following treatment of falciparum malaria in Thailand. *Lancet.* 1987;2(8567):1052–1055 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2889965>, consultado el 6 de julio de 2015).

- 23 Betuela I, Rosanas-Urgell A, Kiniboro B, Stanisic DI, Samol L, de Lazzari E et al. Relapses contribute significantly to the risk of *Plasmodium vivax* infection and disease in Papua New Guinean children 1-5 years of age. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(11):1771–1780 (<http://jid.oxfordjournals.org/content/206/11/1771.full.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 24 Battle KE, Karhunen MS, Bhatt S, Gething PW, Howes RE, Golding N et al. Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse. *Malaria Journal*. 2014;13(1):144 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-13-144.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 25 Howes RE, Dewi M, Piel FB, Monteiro WM, Battle KE, Messina JP et al. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions. *Malaria Journal*. 2013;12(1):418 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-12-418.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 26 Anstey NM, Douglas NM, Poespoprodjo JR, Price RN. *Plasmodium vivax*: clinical spectrum, risk factors and pathogenesis. *Advances in Parasitology*. 2012;80:151–201 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123979001000037>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 27 Douglas NM, Anstey NM, Angus BJ, Nosten F, Price RN. Artemisinin combination therapy for vivax malaria. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(6):405–416 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350863/pdf/ukmss-47996.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 28 Baird JK. Evidence and implications of mortality associated with acute *Plasmodium vivax* malaria. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(1):36–57 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3553673/pdf/zcm36.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 29 Douglas NM, Pontororing GJ, Lampah DA, Yeo TW, Kenangalem E, Poespoprodjo JR et al. Mortality attributable to *Plasmodium vivax* malaria: a clinical audit from Papua, Indonesia. *BMC Medicine*. 2014;12(1):217 (<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/s12916-014-0217-z.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 30 Magris M, Rubio-Palis Y, Alexander N, Ruiz B, Galvan N, Frias D et al. Community-randomized trial of lambda-cyhalothrin-treated hammock nets for malaria control in Yanomami communities in the Amazon region of Venezuela. *Tropical Medicine & International Health*. 2007;12(3):392–403 (<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-3156.2006.01801.x/asset/j.1365-3156.2006.01801.x.pdf?v=1&t=ibikqnf&s=4d4ac5c99128fe525523bc386b4ab506ad69ae54>, consultado el 7 de julio de 2015).
- 31 Sochantha T, Van Bortel W, Savonnaroth S, Marcotty T, Speybroeck N, Coosemans M. Personal protection by long-lasting insecticidal hammocks against the bites of forest malaria vectors. *Tropical Medicine & International Health*. 2010;15(3):336–341 (<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-3156.2009.02457.x/asset/j.1365-3156.2009.02457.x.pdf?v=1&t=ibikqx5l&s=17dd6fd51f47518a7d218596228624ff631eb696>, consultado el 7 de julio de 2015).
- 32 Thang ND, Erhart A, Speybroeck N, Xa NX, Thanh NN, Ky PV et al. Long-Lasting Insecticidal Hammocks for controlling forest malaria: a community-based trial in a rural area of central Vietnam. *PLoS One*. 2009;4(10):e7369 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752990/pdf/pone.0007369.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).

- 33 Rowland M, Downey G, Rab A, Freeman T, Mohammad N, Rehman H et al. DEET mosquito repellent provides personal protection against malaria: a household randomized trial in an Afghan refugee camp in Pakistan. *Tropical Medicine & International Health*. 2004;9(3):335–342 (<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-3156.2004.01198.x/asset/j.13653156.2004.01198.x.pdf?v=1&t=ibikr8p9&s=2576615201e6419b1b03cd6611d7d438cbe39316>, consultado el 7 de julio de 2015).
- 34 Rowland M, Durrani N, Hewitt S, Mohammed N, Bouma M, Carneiro I et al. Permethrin-treated chaddars and top-sheets: appropriate technology for protection against malaria in Afghanistan and other complex emergencies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999;93(5):465–472 (<http://trstmh.oxfordjournals.org/content/93/5/465>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 35 Chen-Hussey V, Carneiro I, Keomanila H, Gray R, Bannavong S, Phanalasy S et al. Can topical insect repellents reduce malaria? A cluster-randomised controlled trial of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in Lao PDR. *PLoS One*. 2013;8(8):e70664 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23967083>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 36 Deressa W, Yihdego YY, Kebede Z, Batisso E, Tekalegne A, Dagne GA. Effect of combining mosquito repellent and insecticide treated net on malaria prevalence in Southern Ethiopia: a cluster-randomised trial. *Parasites & Vectors*. 2014;7(1):132 (<http://www.parasitesandvectors.com/content/pdf/1756-3305-7-132.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 37 Tusting LS, Thwing J, Sinclair D, Fillinger U, Gimnig J, Bonner KE et al. Mosquito larval source management for controlling malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;8:CD008923 (<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD008923.pub2/asset/CD008923.pdf?v=1&t=ibikrfji&s=93c23a21b74705dd80ee3ab6aa692f04c1d8fa30>, consultado el 7 de julio de 2015).
- 38 Hewitt S, Rowland M. Control of zoophilic malaria vectors by applying pyrethroid insecticides to cattle. *Tropical Medicine & International Health*. 1999;4(7):481–486 (<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1365-3156.1999.00433.x/asset/j.1365-3156.1999.00433.x.pdf?v=1&t=ibikrny3&s=c80472db344ba7b226d20d5527890f1b57ea7cdf>, consultado el 7 de julio de 2015).
- 39 Mahande AM, Mosha FW, Mahande JM, Kweka EJ. Role of cattle treated with deltamethrine in areas with a high population of *Anopheles arabiensis* in Moshi, Northern Tanzania. *Malaria Journal*. 2007;6(1):109 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-6-109.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 40 Messenger LA, Matias A, Manana AN, Stiles-Ocran JB, Knowles S, Boakye DA et al. Multicentre studies of insecticide-treated durable wall lining in Africa and South-East Asia: entomological efficacy and household acceptability during one year of field use. *Malaria Journal*. 2012;11(1):358 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-11-358.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 41 Mittal PK, Sreehari U, Razdan RK, Dash AP. Evaluation of the impact of ZeroFly(R), an insecticide incorporated plastic sheeting on malaria incidence in two temporary labour shelters in India. *Journal of Vector Borne Diseases*. 2011;48(3):138–143.
- 42 WHO. Insecticide-treated mosquito nets: A WHO position statement. Geneva, World Health Organization (WHO). 2007 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/itnspospaperfinal.pdf>, consultado el 15 de octubre de 2013).

- 43 WHO. Indoor residual spraying: An operational manual for IRS for malaria transmission, control and elimination. Geneva, World Health Organization (WHO). 2013 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241505123/en/index.html>, consultado el 15 de octubre de 2013).
- 44 WHO. Guidance for countries on combining indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets. Geneva, World Health Organization (WHO). 2014 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-guidancecombining-irs-llins/en/>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 45 WHO. Larval source management – a supplementary measure for malaria vector control. An operational manual. Geneva, World Health Organization (WHO). 2013 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241505604/en/index.html>, consultado el 15 de octubre de 2013).
- 46 Kondrashin A, Baranova AM, Ashley EA, Recht J, White NJ, Sergiev VP. Mass primaquine treatment to eliminate vivax malaria: lessons from the past. *Malaria Journal*. 2014;13(1):51 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-13-51.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 47 Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;75(3):402–415 (<http://www.ajtmh.org/content/75/3/402.full.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 48 Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;77(6):119–127 (http://www.ajtmh.org/content/77/6_Suppl/119.full.pdf, consultado el 8 de julio de 2015).
- 49 WHO/FIND/CDC. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 5 (2013). Geneva, World Health Organization (WHO), FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241507554/en/>, consultado el 30 de junio de 2015).
- 50 WHO. Malaria microscopy quality assurance manual – Version 1. Manila, World Health Organization (WHO) Western Pacific Regional Office. 2009 (http://www.who.int/malaria/publications/atoz/mmicroscopy_qam/en/, consultado el 8 de julio de 2015).
- 51 OMS. Bases del diagnóstico microscópico del paludismo: Parte I. Guía del alumno. 2.a edición. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (WHO). 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164468/1/9789243547824_spa.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 8 de julio de 2015).
- 52 Peters AL, Van Noorden CJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: cytochemical detection of heterozygous G6PD deficiency in women. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2009;57 (11):1003–1011 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762880/pdf/1003.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 53 Padilla CD, Therrell BL, Working Group of the Asia Pacific Society for Human Genetics on Consolidating Newborn Screening Efforts in the Asia Pacific R. Consolidating newborn screening efforts in the Asia Pacific region : Networking and shared education. *Journal of Community Genetics*. 2012;3(1):35–45 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266966/pdf/12687_2011_Article_76.pdf, consultado el 8 de julio de 2015).

- 54 WHO. Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000–2010. Geneva, World Health Organization (WHO). 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500470_eng.pdf, consultado el 24 de noviembre de 2013).
- 55 Pukrittayakamee S, Imwong M, Singhasivanon P, Stepniewska K, Day NJ, White NJ. Effects of different antimalarial drugs on gametocyte carriage in *P. vivax* malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;79(3):378–384 (<http://www.ajtmh.org/content/79/3/378.full.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 56 Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M et al. G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: a geostatistical model-based map. *PLoS Medicine*. 2012;9(11):e1001339 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496665/pdf/pmed.1001339.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 57 Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(1):CD004389.
- 58 John GK, Douglas NM, von Seidlein L, Nosten F, Baird JK, White NJ et al. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: a critical review of the literature. *Malaria Journal*. 2012;11(1):280 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-11-280.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 59 WHO. Guidelines for the treatment of malaria, Third edition. Geneva, World Health Organization (WHO). 2015 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>, consultado el 30 de junio de 2015).
- 60 Lanca EFC, Magalhaes BML, Vitor-Silva S, Siqueira AM, Benzecry SG, Alexandre MA et al. Risk factors and characterization of *Plasmodium vivax*-associated admissions to pediatric intensive care units in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2012;7(4):e35406 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327677/pdf/pone.0035406.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 61 Lampah DA, Yeo TW, Hardianto SO, Tjitra E, Kenangalem E, Sugiarto P et al. Coma associated with microscopy-diagnosed *Plasmodium vivax*: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2011;5(6):e1032 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110166/pdf/pntd.0001032.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 62 Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, Warikar N, Kenangalem E, Karyana M et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Medicine*. 2008;5(6):e128 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2429950/pdf/pmed.0050128.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 63 WHO. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva, World Health Organization (WHO). 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597531_eng.pdf, consultado el 15 de octubre de 2013).
- 64 Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? *Lancet*. 1989;2(8673):1183–1184 ([http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(89\)91792-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(89)91792-3/abstract), consultado el 8 de julio de 2015).
- 65 Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009;22(3):508–534 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2708388/pdf/0008-09.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).

- 66 Charoenlarp P, Harinasuta T. Relapses of vivax malaria after a conventional course of primaquine and chloroquine: report of 2 cases. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 1973;4(1):135–137.
- 67 Goller JL, Jolley D, Ringwald P, Biggs BA. Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;76(2):203–207 (<http://www.ajtmh.org/content/76/2/203.full.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 68 Bennett JW, Pybus BS, Yadava A, Tosh D, Sousa JC, McCarthy WF et al. Primaquine failure and cytochrome P-450 CYP2D6 in *Plasmodium vivax* malaria. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1381–1382.
- 69 Sharrock WW, Suwanarusk R, Lek-Uthai U, Edstein MD, Kosaisavee V, Travers T et al. *Plasmodium vivax* trophozoites insensitive to chloroquine. *Malaria Journal*. 2008;7(1):94 (<http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-7-94.pdf>, consultado el 8 de julio de 2015).
- 70 WHO. Disease surveillance for malaria control. Geneva, World Health Organization (WHO). 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44851/1/9789241503341_eng.pdf, consultado el 24 de noviembre de 2013).
- 71 WHO. Disease surveillance for malaria elimination: An operational manual. Geneva, World Health Organization (WHO). 2012 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241503334/en/index.html>, consultado el 15 de octubre de 2013).
- 72 WHO. Malaria vaccine technology roadmap. Geneva, World Health Organization (WHO). 2013 (http://www.who.int/immunization/topics/malaria/vaccine_roadmap/TRM_update_nov13.pdf?ua=1, consultado el 30 de junio de 2015).
- 73 OMS. Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016–2030. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (OMS). 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186671/1/9789243564999_spa.pdf, consultado el 30 de junio de 2015).

Para más información puede ponerse en contacto con:

Programa Mundial sobre Malaria
Organización Mundial de la Salud

20, Avenue Appia
CH-1211 Ginebra 27

Web: www.who.int/malaria
Email: infogmp@who.int

ISBN 978 92 4 3509242

