

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO PRESENTADO POR LA
INFECCION DE ESPECIES DEL GENERO PLASMODIUM SP. REGISTRADAS EN
COLOMBIA**

AUTORES:

JUAN PABLO TORRES ROMERO

JUAN SEBASTIAN PÉREZ LLAÍN

MARÍA CAMILA URIBE ROLÓN

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

PROGRAMA DE MEDICINA

CUCUTA, MAYO 2021

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y EPIDEMIOLOGICO PRESENTADO POR LA INFECCION
DE ESPECIES DEL GENERO PLASMODIUM SP. REGISTRADAS EN COLOMBIA**

DIRECTOR DEL TRABAJO:
OMAR GEOVANNY PÉREZ ORTÍZ

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
PROGRAMA DE MEDICINA

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

CUCUTA, MAYO 2021

TABLA DE CONTENIDOS

1. Marco teórico
2. Objetivos
 - 2.1 Objetivo general
 - 2.2 Objetivos específicos
 - 2.2.1 Describir el comportamiento clínico de la malaria en pacientes que son infectados por las diferentes especies de Plasmodium sp.
 - 2.2.2 Determinar el comportamiento epidemiológico que presentan las infecciones asociadas con malaria a nivel nacional en el periodo comprendido entre el 2014-2020
 - 2.2.3 Describir los tratamientos más utilizados para el manejo clínico de esta patología
 - 2.2.4 Describir los avances desarrollados en el manejo y control del vector transmisor
3. Metodología
4. Resultados
 - 4.1 Comportamiento clínico de la malaria en pacientes que son infectados por las diferentes especies del género Plasmodium sp.
 - 4.2 Descripción de los tratamientos más utilizados para el manejo clínico de esta patología
 - 4.3 Descripción de los avances desarrollados en el manejo y control del vector transmisor de la malaria
 - 4.4 Determinación el comportamiento que presentan las infecciones asociadas con malaria a nivel nacional en el periodo comprendido entre el 2014-2020
5. Conclusiones

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

AGRADECIMIENTOS

Gracias a nuestros padres que nos dieron la vida, que siempre han estado pendientes de nosotros y nos dieron la oportunidad de estudiar esta carrera tan maravillosa.

Gracias a nuestra universidad por habernos permitido formarnos en ella, permitiéndonos conocer docentes y compañeros que aportaron su granito de arena para hacer de este proyecto de investigación una realidad.

Juan Pablo Torres Romero

Gracias al Doctor Omar Giovanny Perez Llain por su apoyo, por ser parte de la columna vertebral de nuestro proyecto. A mis padres Yurley Karime Rolon Mejia y Werner Ivan Uribe Riveros por ser el apoyo mas grande durante mi educación universitaria. A mis compañeros de estudio, maestros y amigos por compartirme sus consejos, herramientas, guías, explicaciones que me siembran dudas, preguntas y me motivan día a día a conseguir respuestas. A mi equipo de trabajo investigativo Juan Pablo Torres Romero y Juan Sebastian Pérez Llain por su compromiso, disciplina, disposición y responsabilidad para alcanzar este objetivo en común.

María Camila Uribe Rolón

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y EPIDEMIOLOGICO PRESENTADO POR LA INFECCION DE ESPECIES DEL GENERO PLASMODIUM SP. REGISTRADAS EN COLOMBIA

RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo, determinar el comportamiento clínico y epidemiológico presentado por la infección de especies del género Plasmodium sp. Presentes en Colombia. Para el logro de este objetivo se realiza una revisión de las publicaciones científicas desarrolladas en los últimos 10 años, relacionadas con el tema de este estudio. El análisis de los resultados permite determinar que la malaria es una enfermedad epidemiológica y clínicamente importante en Colombia por lo que deben conocer sus métodos diagnósticos y el tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVES

Malaria, Plasmodium, manifestaciones clínicas, comportamiento epidemiológico.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

1. MARCO TEORICO: MALARIA UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA

La malaria es una enfermedad infecciosa caracterizada por picos febriles concomitantes con cefalea, escalofríos, emesis, fatiga y disnea entre otros, y es producida por parásitos del género *plasmodium* spp., que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género anopheles (6,7). Dentro de este grupo encontramos cinco especies de parasitos, los cuáles son *P. falciparum*, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi* (estando estos 2 últimos solo ubicados en Asia) (1), destacándose *P. falciparum* por su alta patogenia presentándose como el mayor causante de muertes, especialmente en el área de la África subsahariana (2).

El protocolo de vigilancia en salud pública para malaria define los casos concernientes a malaria como: caso sospechoso de malaria (3,4,5) (fiebre, acompañado de escalofríos, sudoración, dolor de cabeza y malestar general) (6,7,8), así como a personas que fueron confirmadas con malaria pero que no completaron el esquema de tratamiento (9), debiendo ser notificado nuevamente si presenta nuevo evento febril (10,11); caso confirmado de malaria (caso sospechoso con presencia de Plasmodium en una muestra de sangre por gota gruesa o con resultado positivo de una prueba rápida de malaria (10,11); brote de malaria (presencia de uno o más casos de *P. falciparum*, y dos o más casos de *P. vivax*, solamente en localidades de baja transmisión autóctona (10,11); epidemia de malaria (aumento del número de casos en un lugar y tiempo determinado sobre la zona de alarma del corredor endémico o el incremento del índice de láminas positivas comparado con la semana anterior) (10,11); malaria complicada (caso confirmado que presente obnubilación, estupor, debilidad extrema, convulsiones, vómito, ictericia, diarrea, hiperparasitemia y toda embarazada con malaria confirmada) (10,11) y muerte confirmada por malaria: (persona que fallece y cumple con la definición de caso confirmado de malaria, o caso sospechoso que en la autopsia se le encuentran hallazgos post-mortem de hemorragia cerebral y al realizar un frotis de tejido cerebral se encuentra cualquier tipo de Plasmodium) (10,11).

1.1 CICLO DE VIDA Y MORFOLOGÍA LOS TITULOS Y SUBTITULOS VAN EN MAYUSCULA

La infección se inicia cuando la hembra hematófaga del mosquito que se encuentre infectada se alimenta de una persona y durante este proceso inocula los esporozoitos del Plasmodium spp. (12). En el lapso de una hora los esporozoitos entran a los hepatocitos y comienzan a dividirse en los merozoitos exoeritrocíticos (las esquizogonias tisulares), para el caso del *P. Vivax* y el *P. Ovale*, las formas inactivas típicamente permanecen de forma quiescente en el hígado hasta un momento posterior (hipnozoitos); el *P. falciparum* no produce hipnozoitos.—Una vez que los merozoitos abandonan el hígado invaden a los eritrocitos y se desarrollan en trofozoitos tempranos, los cuales son vacuolados, uninucleados y con forma de anillo. Luego de varios ciclos, algunos de los merozoitos desarrollan gametocitos, los cuales constituyen la etapa sexual del parásito y no causan

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

síntomas, pero son infecciosos para los mosquitos anopheles, y tienen capacidad de iniciar el ciclo nuevamente (13,14).

El periodo de incubación podría verse prolongado significativamente por el nivel de inmunidad adquirida a través de exposiciones previas, por profilaxis antimalárica o por tratamiento parcial previo, el cual podría mitigar, pero no prevenir la enfermedad (15). La mayoría de los individuos no residentes en zonas endémicas desarrollan síntomas de malaria por *P. falciparum* dentro de un mes de haber abandonado el área endémica (con una media de 10 días); ha habido reportes de malaria debida a *P. falciparum* que se ha presentado hasta 4 años después de la presencia en la zona endémica. Para la malaria no provocada por *P. falciparum* el periodo de incubación usualmente es más largo (con una media de 15 a 16 días), tanto el *P. vivax* y el *P. ovale* pueden producir recaídas meses o años después de la exposición por la presencia de los hipnozoitos en el hígado (16,17).

1.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las características clínicas de la malaria dependen de la especie de *Plasmodium* que afecta al ser humano: *Plasmodium vivax* es el agente infeccioso que origina la malaria conocida como fiebre terciaria; *Plasmodium malariae* produce la forma de paludismo más letal y peligrosa conocida como fiebre terciana maligna; mientras que *Plasmodium falciparum* es el causante de la mayoría de las muertes por malaria (8).

Dentro de los síntomas clínicos que se presentan por malaria, la mayoría de los pacientes experimentan fiebre (más de un 92% de los casos), escalofríos (79%), cefalea (70%) y diaforesis (64%) (13). Otros síntomas comunes incluyen mareos, malestar, mialgia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea leve y tos seca. Los signos físicos incluyen fiebre, taquicardia, ictericia, palidez, hipotensión ortostática, hepatomegalia y esplenomegalia. El examen clínico en personas no inmunes puede ser completamente irrelevante, incluso sin fiebre (18,19).

El comportamiento febril es de gran importancia en el caso de la malaria, incluso en un pasado se usó para determinar la especie de *Plasmodium* spp. Pertinente a cada caso, siendo característico del *P. vivax* la fiebre terciana benigna, del *P. falciparum* la terciana maligna y del *P. malariae* la cuartana. Sin embargo, esa clásica periodicidad de los paroxismos se desarrolla sólo si el paciente no es tratado hasta que la infección llega a ser sincronizada, de forma que un suficiente número de eritrocitos conteniendo esquizontes maduros se rompen simultáneamente. La fiebre intermitente es normalmente ausente al comienzo de la enfermedad (20,21).

1.2.1 Malaria complicada

Casi todas las formas de malaria complicada y las muertes por malaria son causadas por el *P. falciparum* (22). Dentro de estas complicaciones, se incluye la malaria cerebral, edema pulmonar, falla renal aguda, anemia severa y/o el sangrado (23,24). Dentro de las complicaciones metabólicas, la acidosis y la hipoglicemia se presentan como las

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

complicaciones mas comunes en estos pacientes. Cualquiera de estas complicaciones puede rápidamente progresar a la muerte dentro de unas pocas horas o días (25). En muchos pacientes varias de estas complicaciones coexisten juntas o evolucionan en una rápida sucesión dentro de unas pocas horas. Algunos trabajos realizados por Mutabingwa. En 1994 y por Steketee en el 2001, describen los factores de riesgo que complican el estado de salud del paciente, entre los que se encuentran la edad (mayor de 65 años), mujeres en embarazo (10,11), niños menores de 5 años, pacientes inmunosuprimidos o inmunocomprometidos, condiciones médicas coexistentes, ausencia de profilaxis, retraso en el tratamiento y severidad de la enfermedad en el momento de la admisión (coma, falla renal aguda, shock, edema pulmonar, desordenes de la coagulación) (25,26,27). En el caso de los países industrializados la mayoría de las complicaciones se presentan en viajeros no inmunes sin ningún tipo de profilaxis que regresan de áreas endémicas (28). El porcentaje de fatalidad en viajeros que regresan con malaria causada por *P. falciparum* varía desde un 0.6% hasta un 3.8%, y para la malaria complicada excede el 20%, incluso cuando es manejada en unidades de cuidados intensivos (29).

1.3 HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Dentro de los hallazgos de laboratorio descritos para malaria, la trombocitopenia se presenta como la anormalidad de laboratorio más común (60%), seguida por la hiperbilirrubinemia (40%), anemia (30%) y niveles elevados de la aminotransferasa hepática (25%) (18). El conteo leucocitario usualmente suele ser normal o bajo, pero en la mayoría de los casos se presenta neutrofilia con un marcado incremento de los neutrófilos en forma de banda (desviación hacia la izquierda) (19). El ritmo de sedimentación eritrocitaria, la proteína c reactiva y la procalcitonina casi invariablemente se encuentra elevada. La severidad de la malaria corresponde al grado de anormalidades de laboratorio (13).

Dentro de las técnicas de laboratorio establecidos para el diagnóstico de pacientes con esta patología, la microscopía de luz con un extendido de sangre periférica y el examen de gota gruesa son el gold standard y el método de elección para el diagnóstico de malaria (21). La gota gruesa es de 20 a 40 veces más sensible que la gota fina para la observación de los parásitos de *Plasmodium*, con un límite de detección de 10 a 50 trofozoitos/ul. La precisión del diagnóstico depende de la muestra de sangre y de la experiencia del personal de laboratorio. El nivel de parasitemia puede o bien ser expresado como un porcentaje de eritrocitos parasitados o como el número de parásitos por microlitro de sangre. En el caso de malaria no causada por *P. falciparum* los rangos de parasitemia raramente exceden el 2% mientras que este puede ser considerablemente más alto (hasta mayor de un 50%) en el caso de la malaria causada por *P. falciparum*. En personas no inmunes la hiperparasitemia (superior a un 5% o mayor a 250.000 parásitos/ul) es generalmente asociada con malaria complicada (14).

1.4 TRATAMIENTO

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

El tratamiento de las personas infectadas de malaria es indispensable para evitar que actúen como fuente de infección para los mosquitos y de esta forma interrumpir la cadena epidemiológica y mejorar las condiciones de salud del paciente (30). Dentro de los antimaláricos existentes, encontramos la primaquina, hidroxicloroquina, cloroquina, Arteisininas, Lumefantrine, quininas y clindamicina, siendo estos descritos como los de mayor uso (8). La cloroquina actúa contra las formas eritrocíticas sexuales de los *Plasmodium* spp, siendo un fármaco de absorción rápida y distribución a todos los tejidos, incluyendo la placenta y la leche materna, sin embargo, está indicada para los casos de malaria causada por vivax y ovals, sin ningún efecto para malaria causada por *P. falciparum* (30).

Otro fármaco muy utilizado para el control de malaria, que actúa contra las formas hícticas latentes de *p. Vivax* y *p. Ovale*, así como para *P. falciparum*, es la primaquina, actuando como un esquizonticida tisular de rápida absorción gastrointestinal, y de distribución amplia en todos los tejidos, presenta contraindicaciones en pacientes con deficiencia de 6pd y durante el embarazo y la lactancia materna (30).

El Artemeter, se presenta como un fármaco esquizonticida hemático que actúa contra las formas asexuadas del parásito especialmente para malaria por *P. falciparum* en combinación con el Lumefantrine, es de absorción lenta y de eliminación prolongada (30).

A pesar de que estos fármacos han colaborado enormemente en la lucha contra la malaria se ha reportado resistencia a estos antimaláricos, teniendo esto gran importancia en Colombia, ya que este país, fue uno de los primeros en registrar información sobre la resistencia a tratamiento a base de cloroquina. La fuerte asociación geográfica entre la resistencia al patógeno y la gravedad de la enfermedad sigue siendo un desafío importante para evaluar la causalidad de la resistencia genética humana (31,32,33,34).

Dentro de las estrategias de control vectorial para disminuir el número de casos de pacientes con malaria, se destaca el uso de las mosquiteras (35), como una alternativa viable que, aunque es muy útil ha demostrado no ser efectiva en algunos contextos (36,37). Actualmente se está realizando investigación en vacunas que bloquean la transmisión de la malaria, las cuales están avanzando en los ensayos clínicos- (38,39).

1.5 LA MALARIA EN LA ACTUALIDAD A NIVEL NACIONAL Y REGIONAL

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, se presentaron casi un millón de muertes de pacientes con malaria entre los años 2016 y 2017, cifra que es alarmante especialmente si se tiene en cuenta que dentro de las políticas de salud pública presentadas a nivel internacional para el control de la malaria se esperaba una disminución de la mortalidad a nivel mundial. Además esta institución registra que cada 30 segundos muere un niño a causa de esta enfermedad, siendo ellos el principal grupo de riesgo junto con las mujeres embarazadas (2,40), lo que permite registrar a la malaria, como la enfermedad parasitaria transmitida por vectores de mayor importancia a nivel mundial y una amenaza importante para la salud pública en términos de morbilidad y mortalidad en los países

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

tropicales (41), especialmente en África, donde se produce más del 90% de los casos mortales (42).

En países como Colombia, la malaria aún es endémica y es causada por tres especies diferentes (*P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*), lo que supone una importante carga social, económica y sanitaria para la nación (43,44). Sin embargo dentro del comportamiento de la morbilidad por malaria en los últimos diecisiete años en este país, se ha mantenido un amplio número de casos específicos de cada parásito por regiones, cosa que no ocurre en la región del Norte de Santander, ya que se pueden reportar variedades de casos producidos por diferentes géneros del parásito como *P. falciparum* o casos mixtos, que llevan a tener una amplia gama de manejo farmacológico para tratar cada una de estas variedades de la patología y alternativas para aquellas que presentan resistencia al tratamiento convencional (42).

De igual forma, de acuerdo a estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, en otros países como Venezuela, se registran el mayor número de casos de malaria. Para el año 2017, se presentaron más de 319.765 casos, situación que afecta a algunos países vecinos como Colombia, que registran un aumento en el número de casos de malaria debido al incremento de inmigrantes provenientes de este país. Departamentos como Norte de Santander, Arauca, Cesar y La Guajira, registran un incremento constante en el número de casos de malaria, situación que se complica, debido a la alta resistencia que presentan algunos de estos pacientes al tratamiento convencional (44).

En países como Colombia, la malaria aún es endémica y es causada por tres especies diferentes (*P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*), lo que supone una importante carga social, económica y sanitaria para la nación (43,44). Sin embargo dentro del comportamiento de la morbilidad por malaria en los últimos diecisiete años en este país, se ha mantenido un amplio número de casos específicos de cada parásito por regiones, cosa que no ocurre en la región del Norte de Santander, ya que se pueden reportar variedades de casos producidos por diferentes géneros del parásito como *P. falciparum* o casos mixtos, que llevan a tener una amplia gama de manejo farmacológico para tratar cada una de estas variedades de la patología y alternativas para aquellas que presentan resistencia al tratamiento convencional (42).

Para el año 2018, se registró en Colombia un predominio de infección por *P. vivax* con 31.134 casos (50,1%), seguido de *P. falciparum* con 29.764 (47,9%) y por infección mixta 1.243 (2%) con un índice parasitario anual de 7,7 casos por 1000 habitantes en riesgo. Los municipios de La Pedrera en el Amazonas y Vigía del Fuerte en Antioquia, presentaron el índice parasitario anual municipal más alto durante los últimos 2 años; para el 2018, La Pedrera (Amazonas), con 245 casos por cada 1000 habitantes en riesgo y Vigía del Fuerte (Antioquia) con 154 casos por cada 1000 habitantes en riesgo (44).

En cuanto al comportamiento de malaria en grupos poblacionales de alto riesgo, los afrocolombianos se presentan como la población con más alto riesgo, registrando para este año 25.095 casos (40,4%), de los cuales, 1.089 son procedentes del exterior y 2.433

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

realizan actividades de minería. De igual forma, el 4,6% (688 casos) corresponde a población indígena que procede de exterior y 137 casos realizan actividades de minería (44).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento clínico y epidemiológico que se presenta por la infección de especies del género *Plasmodium* sp en Colombia.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.2.1 Describir el comportamiento clínico de la malaria en pacientes que son infectados por las diferentes especies de *Plasmodium* sp.

2.2.2 Determinar el comportamiento epidemiológico que presentan las infecciones asociadas con malaria a nivel nacional en el periodo comprendido entre el 2014-2020

2.2.3 Describir los tratamientos mas utilizados para el manejo clínico de esta patología

2.2.4 Describir los avances desarrollados en el manejo y control del vector transmisor

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

3. METODOLOGÍA

Para el logro de los objetivos propuestos se realiza una búsqueda bibliográfica a través de una revisión descriptiva de las publicaciones científicas desarrolladas en los últimos 10 años, todas relacionadas con el tema de este estudio.

Dentro de los criterios de búsqueda se tienen en cuenta descriptores relacionados con palabras claves como malaria, manifestaciones clínicas, comportamiento epidemiológico, manejo clínico y control del vector. Esta revisión permite la identificación de 155 publicaciones relacionadas con los objetivos de la presente de investigación (45) y que cumplen con los criterios de calidad científica establecida para la presente revisión y que se encuentran dentro de los criterios de selección establecidos para la misma (46).

Dentro de estos criterios se tienen en cuenta cualquier documento relacionado con el tema y que se haya publicado en el periodo comprendido desde 2010 a 2020 con orden de relevancia por fecha (47). Se ha realizado una revisión bibliográfica durante el periodo de tiempo desde el julio de 2020 hasta el febrero de 2021, cuya búsqueda ha sido efectuada en inglés y castellano teniendo en cuenta los diferentes tipos de fuentes bibliográficas existentes para este tipo de estudio (48), incluyendo fuentes primarias (artículos originales, tesis), bases de datos electrónicas (fuentes secundarias) como medline, pubmed, google scholar.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

4. RESULTADOS

4.1 COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LA MALARIA EN PACIENTES QUE SON INFECTADOS POR LAS DIFERENTES ESPECIES DEL GÉNERO PLASMODIUM SP.

El tiempo de la aparición de manifestaciones clínicas en pacientes infectados por malaria dependen en primer lugar de las condiciones inmunológicas del huésped, sin embargo, la sintomatología puede en términos generales aparecer hasta una semana después de la picadura del mosquito, mientras tanto el huésped permanece asintomático. En este periodo de tiempo sin síntomas, los parásitos se multiplican en el ciclo preeritrocítico del hígado, el cual dura aproximadamente 6 días, para que, tras su culminación, ocurran diferentes procesos en el organismo como la ruptura de una gran cantidad de glóbulos rojos y la liberación de subproductos de desecho metabólico en el torrente sanguíneo, lo que llevará finalmente a la aparición de los síntomas. Estos pueden ser leves y algo vagos en un principio, incluyendo la fiebre, pero posteriormente aparecen síntomas de severidad de la enfermedad como anemia y esplenomegalia, acompañados de la triada clásica característica de la malaria, la cual es fiebre, sudores y luego una etapa fría (49). Aquellas personas afectadas por la enfermedad suelen presentar fiebre baja que puede ser constante o también se puede presentar en picos aleatorios cada día. Como en un principio los síntomas son tan inespecíficos, el diagnóstico debe sospecharse en cualquier paciente que presente fiebre y sudores que haya viajado o viva en un área endémica (50).

Los síntomas clásicos y compartidos de todas las especies de Plasmodium son fiebre, rigideces, anemia, ictericia, esplenomegalia y hepatomegalia. Cabe resaltar que los síntomas que se producen, se generan por etapas o estadios llamados paroxismos. El paroxismo clásico comienza con malestar general, escalofríos que empiezan súbitamente y fiebre que se eleva hasta 39 a 41° C, pulso rápido y filiforme, poliuria, cefalea, mialgia y náuseas. De 2 a 6 horas después, la temperatura desciende, experimentándose una sudoración profusa durante 2 o 3 horas que puede producir un cansancio extremo. Posteriormente se empiezan a manifestar las rigideces que se presentan cada 2 a 3 días, pero esto si depende de la especie de Plasmodium que infecte al huésped (51).

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

En cuanto a la esplenomegalia, esta suele ser palpable al final de la primera semana de enfermedad clínica, pero puede no identificarse en los pacientes con infección por *P. falciparum*. Debido a esto y a la consistencia blanda que tiene el bazo, este puede romperse durante un traumatismo. A medida que pasa el tiempo y se va desarrollando una inmunidad funcional, la esplenomegalia va desapareciendo. Sin embargo, debido a las numerosas crisis que se pueden presentar, el bazo puede tornarse fibrótico y duro o puede aumentar masivamente de tamaño tornándose totalmente no funcional y afectando a órganos vecinos. La esplenomegalia suele asociarse también con hepatomegalia (50,51).

Fuera de los síntomas clásicos, se pueden presentar letargo, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza. Se puede observar leucopenia al igual que un recuento elevado ocasional de glóbulos blancos con un desplazamiento a la izquierda, eosinofilia y trombocitopenia, pero son mucho menos frecuentes. Por ende, es necesario establecer diagnóstico diferencial con otras patologías gastroenteritis, neumonía, meningitis, encefalitis o hepatitis. Otros posibles síntomas incluyen letargo, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza (52).

Se debe tener presente que, aunque en Colombia no está reportado *P. ovale* y *P. knowlesi* la frecuente presencia de viajeros de zonas endémicas de estos parásitos, puede dar la posibilidad de su diagnóstico en el territorio colombiano, por lo que no se puede descartar a nivel nacional de estar en áreas endémicas de dichos tipos de parásito y por ende, se deben mencionar.

Para pacientes que han sido infectados por Plasmodium Vivax, la sintomatología suele aparecer 7 a 10 días después de la infección, lo que coincide con el periodo de incubación, aunque existen diferencias en las cepas, siendo posible un período de incubación mucho más prolongado (meses a años). En algunos pacientes, en particular aquellos que nunca antes han estado expuestos a la malaria, los síntomas como dolor de cabeza, fotofobia, dolores musculares, anorexia, náuseas y, a veces, vómitos ocurren antes de que se puedan detectar los parásitos en el torrente sanguíneo, mientras que en los pacientes que han sido expuestos previamente al parásito, pueden pasar varios días en el torrente sanguíneo antes de que se presenten síntomas (49). Se presentará en esta infección la triada característica de fiebre que aparece en picos febriles con intervalos de 48 horas.

Es de importancia saber que *P. vivax* infecta solo a los reticulocitos, por lo que la parasitemia suele limitarse a alrededor del 2% al 5% de los glóbulos rojos disponibles. Aunque normalmente se observa leucopenia, puede haber leucocitosis durante los episodios febriles. Las concentraciones de proteínas plasmáticas totales generalmente permanecen sin cambios, aunque el nivel de albúmina puede ser bajo y la fracción de globulina puede estar elevada (49).

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

En cuanto a la esplenomegalia característica, en las primeras semanas de la infección, el bazo pasará de ser blando y difícil de palpar, a un agrandamiento continuo durante la infección crónica. Sin embargo, el bazo volverá a su tamaño normal si la infección se trata durante las primeras fases (50).

Aunque en general no se produce la muerte, salvo en caso de rotura esplénica o de hiperparasitemia incontrolable, se pueden dar complicaciones graves que aunque son raras, pueden causar una afectación importante en el paciente, que pueden llevar a la muerte. Dichas complicaciones son coma, afección cerebral, insuficiencia renal, colapso circulatorio, anemia grave, hemoglobinuria, hemorragias, síndrome de dificultad respiratoria aguda e ictericia, que por lo general se dan en pacientes que presentan resistencia al tratamiento, lo que puede llevar a la muerte (51,52).

Para *Plasmodium Ovale* (presente solo en África tropical, medio oriente, Papua Nueva Guinea, Irán e Indonesia), se presentan sintomatologías clínicamente muy similares a las de *P. Vivax* pero menos agresivas presentando fiebre más baja y rigidez típica, infectando sólo reticulocitos con una parasitemia limitada del 2 al 5% de los glóbulos rojos (52).

Dentro de las infecciones por *P. malariae*, el período de incubación antes de los síntomas puede ser mucho más prolongado que el observado con el paludismo por *P. vivax* o *P. ovale*, y oscila entre 27 y 40 días aproximadamente. Los parásitos se pueden encontrar en el torrente sanguíneo varios días antes del ataque inicial y los síntomas prodrómicos pueden parecerse a los del paludismo por *P. vivax*. Al principio de la infección se puede presentar una etapa de frío más prolongada y síntomas más graves durante la etapa febril, además de ser frecuente el colapso durante la sudoración y fiebre (49).

En este tipo de infección se presentan complicaciones renales en una infección crónica, debido al depósito dentro de los glomérulos de complejos circulantes de antígeno-anticuerpo (53). En estos casos se presenta proteinuria debido a la glomerulonefritis que puede darse, la cuál es membrano-proliferativa con proliferación relativamente escasa de células endoteliales y mesangiales, siendo esta la más común en la infección de *P. malariae*. Esta enfermedad glomerular crónica no es reversible con terapia, por ende, los factores genéticos y ambientales pueden jugar un papel fundamental en el síndrome nefrótico. El paciente puede experimentar una recuperación espontánea, o puede haber un recrudecimiento. En estos casos, los pacientes quedan con una infección latente y parasitemia de bajo grado persistente (53).

Para *Plasmodium falciparum*, la especie más agresiva dentro de los tipos de malaria presentes a nivel nacional, los síntomas aparecen de 8 a 12 días después de la infección y se caracteriza por 3 a 4 días de síntomas vagos como dolores de cabeza, fatiga, anorexia o

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

náuseas. Posterior a esto se presenta fiebre, dolor de cabeza más intenso, náuseas y vómitos, dolor epigástrico intenso ocasional. Al inicio de la fiebre, puede haber una sensación de escalofrío (49). Las complicaciones graves o fatales pueden ocurrir en cualquier momento y están relacionadas con la obstrucción de los vasos en los órganos internos (54).

La complicación más característica es una lesión pulmonar aguda. En estos pacientes se debe sospechar una coinfección bacteriana y por ende deben ser tratados con antibióticos empíricos (54). Otra de las complicaciones es la coagulación intravascular diseminada que se asocia con una elevada parasitemia, edema pulmonar, anemia y complicaciones cerebrales y renales. En estos casos, el daño del endotelio vascular por endotoxinas y células sanguíneas parasitadas unidas puede conducir a la formación de coágulos en vasos pequeños (54). Se puede presentar malaria cerebral, en la que el paciente se desorienta o se vuelve violento o puede desarrollar fuertes dolores de cabeza y entrar en coma. Cabe destacar que los signos físicos de afectación del sistema nervioso central varían y no existe una correlación entre la gravedad de los síntomas y la parasitemia (55). El paludismo cerebral es la complicación más grave y la principal causa de muerte por *P. falciparum*, y representa hasta el 10% de todos los pacientes por *P. falciparum* ingresados en el hospital y el 80% de los casos mortales (55).

Otro tipo de complicaciones graves presentadas por esta infección son fiebre remitente biliar que afecta al hígado, presencia de dolor abdominal, náuseas y vómitos intensos y persistentes que contiene bilis o sangre fresca, deshidratación (que puede resultar de una diarrea severa o disentería), afectación de las glándulas suprarrenales que se puede presentar con una clínica de colapso circulatorio, presión arterial baja, hipotermia, pulso rápido y filiforme y piel pálida, fría y húmeda (52).

Las manifestaciones clínicas asociadas a *Plasmodium Knowlesi* se asemejan a los de *P. malariae*. La infección por *P. knowlesi* debe considerarse en pacientes con antecedentes de viajes a áreas boscosas del sudeste asiático. Es muy común encontrar que estas infecciones a menudo se diagnostican erróneamente como *P. malariae* relativamente benigno; sin embargo, las infecciones por *P. knowlesi* pueden llegar a ser fatales (56). La sintomatología típica de *P. knowlesi* se caracteriza por presentar escalofríos, dolores de cabeza leves y febrícula diaria (56).

Otro factor importante en el diagnóstico por clínica de estas infecciones se presentan en las infecciones mixtas por las diferentes especies de malaria que pueden estar presentes en determinadas regiones del país. La detección de infecciones mixtas puede ser difícil debido a diferentes niveles de parasitemia, bajas densidades de organismos y confusión entre varios criterios morfológicos para la identificación a nivel de especie; además, de que la

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

sintomatología es muy variada y no es típica del conjunto de enfermedades (49). A pesar de esto, las infecciones mixtas son más comunes de lo que se espera, por ejemplo en EN algunas regiones como Tailandia, hasta el 30% de los pacientes que presentan paludismo grave por *P. falciparum* también están infectados por *P. vivax*; en África, se han encontrado infecciones duales por *P. falciparum* y *P. malariae*; en los niños de Gambia, la prevalencia de especies mixtas varía de menos del 1% a más del 60%, y estas cifras pueden estar subestimadas; incluso se ha informado de una rara infección cuádruple de paludismo en un área remota en la mitad occidental de la isla de Nueva Guinea (57).

4.2. DESCRIPCION DE LOS TRATAMIENTOS MAS UTILIZADOS PARA EL MANEJO CLÍNICO DE ESTA PATOLOGÍA

El tratamiento de las personas infectadas de malaria es indispensable para evitar que actúen como fuente de infección para los mosquitos y de esta forma interrumpir la cadena epidemiológica (30).

Existen diferentes tipos de agentes antipalúdicos que se clasifican en función de su estructura química y actividad antiplasmodial dentro del ciclo de vida del parásito. La organización mundial de la salud, ha categorizado cinco clases de agentes antipalúdicos: gametocidas, profilácticos, esquizonticidas sanguíneos, esquizonticidas tisulares y esporicidas(8). Los gametocidas impiden la transferencia de un humano infectado al vector, de este grupo hace parte la artemisina y cloroquina. Los profilácticos previenen la infección por paludismo en viajeros a zonas endémicas se encuentra la pirimetamina, proguanil y primaquina. Los esquizonticidas sanguíneos interrumpen las formas de eritrocitos asexuales de los parásitos, como la halofantrina, sulfadoxina, mefloquina, quinina. Los esquizonticidas tisulares previenen la recaída de los parásitos causada por hipnozoitos en la etapa hepática del ciclo de vida del plasmodium, dentro de los cuales encontramos la pirimetamina y primaquina. Los esporicidas que inhiben el desarrollo de ovocitos en los parásitos en la etapa de mosquito, dentro de los cuales se encuentran la primaquina y la pirimetamina (88).

Dentro de los antimaláricos usados en Colombia encontramos la primaquina, hidroxiclороquina, cloroquina, artesininas, lumefantrine, quininas y clindamicina, los más relevantes de estos son cloroquina, primaquina, artemeter y Lumefantrine (8) La Cloroquina es un fármaco gametocida que actúa contra las formas eritrocíticas sexuales de los *Plasmodium* spp. Evitando de esta manera la reinfección por parte de los mosquitos, su absorción es rápida y se distribuye a todos los tejidos, incluyendo la placenta y la leche materna, es de metabolismo hepático, excreción renal y se encuentra indicada para todos

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

los casos de malaria no causada por *P. Falciparum*, para la cual no es útil. La Primaquina al igual que la cloroquina es un fármaco gametocida solo que este es gametocida para las formas sexuales de *P. Falciparum*, por lo que se considera el único activo antipalúdico actualmente disponible contra los gametocitos maduros de *P. Falciparum* (hipnozoitos) (85) además de eso también actúa como esquizonticida tisular que actúa contra las formas hísticas latentes de *P. Vivax* y *P. Ovale*, es un fármaco de rápida absorción gastrointestinal, y de distribución amplia en todos los tejidos, su metabolismo es hepático y se encuentra indicada, en el caso de Colombia principalmente en casos de Malaria por *P. Vivax* y *Ovale*; se encuentra contraindicada en pacientes durante el embarazo y la lactancia materna. Debe evitarse o administrarse con precaución bajo la supervisión de un experto en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), en quienes puede causar hemólisis grave (87). El Artemeter es un fármaco esquizonticida hemático que actúa contra las formas asexuadas del parásito, de absorción lenta, de eliminación prolongada y de metabolismo hepático a través del citocromo p450 que no requiere de modificación de dosis por patologías hepáticas o renales indicado en Colombia para casos de malaria por *P. Falciparum* en combinación con el Lumefantrine que es un fármaco esquizonticida hemático al igual que el artemeter, es de absorción variable y dependiente de su administración conjunta con alimentos grasos, solo disponible en combinación con el artemeter junto al cual en el caso de Colombia es indicada para casos de malaria por *P. Falciparum*, con respecto a efectos secundarios, aunque se ha descrito que su administración produce prolongación del segmento QT en general es muy bien tolerada.

A pesar de que estos fármacos han colaborado enormemente en la lucha contra la malaria se ha reportado resistencia a los antimaláricos asociado con la amplificación genética de *pfmdr1* afectando significativamente la susceptibilidad del parásito a antipalúdicos como quinina, mefloquina, artemisinina, halofantrine, y lumefantrine. Esto en Colombia tiene gran importancia pues fue uno de los primeros países donde se informó la resistencia al tratamiento a base de cloroquina. La fuerte asociación geográfica entre la resistencia al patógeno y la gravedad de la enfermedad sigue siendo un desafío importante para evaluar la causalidad de la resistencia genética humana (31,32,33,34).

La terapia combinada es uno de los mejores enfoques que se utilizan actualmente para tratar la malaria, mediante el cual se combinan dos o más agentes terapéuticos. (88) Estas terapias en comparación con los antimaláricos individuales son más eficaces, más estables termodinámicamente lo que favorece su preservación en las zonas cálidas típicas de presentación (90). Por consiguiente, el paludismo por *P. Falciparum* no complicado debe tratarse con una terapia de combinación de artemisinina (Grado 1A). Arteméter-lumefantrina (Riamet ®) es el fármaco de elección (Grado 2C) y dihidroartemisinina-piperaquina (Eurartesim ®) es una alternativa. Se puede usar quinina o atovacuona-proguanil (Malarone ®) si no se dispone de un ACT. La quinina es muy eficaz, pero se tolera mal en el tratamiento prolongado y debe usarse en combinación con un fármaco adicional, por lo

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

general doxiciclina oral. En casos de malaria grave es recomendable la terapia intravenosa hasta que tolere la terapia oral y en un entorno de cuidados intensivos o de alta dependencia ya que puede requerir apoyo hemodinámico y tratamiento de: síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, daño renal agudo, convulsiones e infecciones intercurrentes graves, incluida la bacteriemia / septicemia por gramnegativos (87) La hospitalización es apropiada para los niños pequeños, inmunodeprimidos, hiperparasitemia, porque pueden deteriorarse rápidamente(108).

Para el manejo de otras especies como Plasmodium vivax también se está volviendo cada vez más resistente a la cloroquina y se trata de forma más eficaz con ACT. Plasmodium malariae y Plasmodium ovale siguen siendo sensibles a la cloroquina, pero también pueden tratarse eficazmente con ACT.

Las limitaciones asociadas con la eficacia de los fármacos antipalúdicos utilizados en el tratamiento son la escasa biodisponibilidad del fármaco, la toxicidad del fármaco y la escasa solubilidad en agua. (88,110) la Organización Mundial de la Salud define la respuesta al tratamiento como la ausencia de parasitemia en el seguimiento del día 28 o 42. (93) y contrario a esto, el fracaso del tratamiento radical se atribuye con frecuencia a una dosificación inadecuada, mala adherencia o reinfección. Sin embargo, se han reportado varios casos de fracaso del tratamiento radical sin estos factores, infiriendo que pueden estar implicadas propiedades metabólicas del hospedador o mecanismos de tolerancia del parásito. (108)

Hay una serie de casos que requieren un manejo especial como el VIH y el embarazo. En general, el enfoque del tratamiento de la malaria es el mismo en los pacientes infectados y no infectados por el VIH. Pero debe evitarse el artesunato-sulfadoxina-pirimetamina si el paciente está tomando trimetoprim-sulfametoxazol y debe evitarse el artesunato-amodiaquina si el paciente está tomando efavirenz o zidovudina. (108). El manejo farmacológico en caso de embarazo es complicado porque la placenta contiene altos niveles de parásitos, por lo que puede ocurrir muerte fetal o parto prematuro y el diagnóstico puede ser difícil si los parásitos se concentran en la placenta y son escasos en la sangre. El paludismo por P. Falciparum no complicado en el primer trimestre del embarazo generalmente debe tratarse con quinina y clindamicina, ya para el segundo y tercer trimestre del embarazo debe tratarse con arteméter-lumefantrina (grado 2B). La malaria grave en embarazo se debe tratar con artesunato de preferencia sobre quinina (87). La primaquina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia (hasta que se conozca el estado de G6PD del niño). Después del tratamiento inicial para estas infecciones, una mujer embarazada debe recibir profilaxis con cloroquina semanalmente hasta después del parto o el cese de la lactancia, cuando se pueda considerar la erradicación de los hipnozoitos.(87)

Desde 1970 se han realizado múltiples esfuerzos en investigación con el objetivo de obtener vacunas que bloqueen la transmisión de la malaria.(155) Sin embargo, el desarrollo de una vacuna contra los parásitos se plantea como una misión particularmente desafiante debido a

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

su complejidad en el tamaño del genoma, el ciclo de vida, la epidemiología y la inmunología.(154)

Se están avanzando en los ensayos clínicos, para demostrar su seguridad y efectividad (18,19). La inmunización con esporozoitos de *Plasmodium falciparum* (Pf) bajo quimiopprofilaxis (PfSPZ-CVac) es el candidato mas avanzado, la que ha probado ser más eficaz hasta el momento. (154). Pero, en la actualidad no se ha aprobado, ni desplegado ninguna vacuna contra malaria.

Por otra parte, investigaciones realizadas por en donde estudio realizado por alebie y colbs, g., urga, b., & worku, a. en el 2017, destaca una gran variedad de rica diversidad de plantas medicinales antipalúdicas autóctonas de etiopia con un patrón de preparación y uso de remedios herbales igualmente divergentes. se observaron brechas de información de referencia en entornos geográficos clave. asimismo, los riesgos de toxicidad de los remedios a base de hierbas y las contramedidas generalmente implican una investigación más exhaustiva. (99) Asi mismo un estudio cualitativo de conocimientos y prácticas de tratamiento de la malaria en el estado de enugu, nigeria, arrojo resultados en los que desafortunadamente los miembros de la comunidad preferían consumir hierbas o ir a la farmacia por un tratamiento (94) donde el proceder adecuado sería ir a un centro médico para una atención calificada, una detección precoz y un tratamiento acertado.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

4.3. DESCRIPCIÓN LOS AVANCES DESARROLLADOS EN EL MANEJO Y CONTROL DEL VECTOR TRANSMISOR DE LA MALARIA

Además de los fármacos también se cuentan con otras estrategias entre las que destacan las medidas de control vectorial y seguimiento epidemiológico con el objetivo de evitar nuevos casos, en cuanto al control vectorial destaca el uso de las mosquiteras (35), que han sido el eje de las estrategias de prevención de la malaria desde que se suspendió el DDT como una alternativa viable, sin embargo, esta estrategia, aunque es muy útil ha demostrado no ser efectiva en algunos contextos (36,37).

En el contexto del paludismo, la cobertura universal se define como el acceso y el uso de intervenciones adecuadas por parte de toda la población en riesgo de contraer paludismo. La Estrategia Técnica Mundial para la Malaria 2016-2030 establece que es fundamental que los programas de malaria “garanticen el acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la malaria” Esta estrategia incluye el control de vectores efectivo como un componente principal, con una asignación presupuestaria significativa (150).

Las principales intervenciones de control de vectores aplicables a todas las poblaciones en riesgo de contraer malaria en la mayoría de los entornos epidemiológicos y ecológicos son: I) el despliegue de mosquiteros tratados con insecticidas (ITNS) precalificados por la OMS; y II) Diseminación residual en interiores (IRS) con un producto precalificado por la OMS. La excepción a esto es el DDT, que no ha sido precalificado. Este insecticida se puede utilizar para el IRS si no se dispone de una alternativa igualmente eficaz y eficiente, y si se utiliza en conformidad con el Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes. Desde el año 2000, el 78% de los casos clínicos de malaria evitados mediante intervenciones se han debido al control de vectores mediante insecticidas, es decir, mediante la ampliación generalizada de los ITNS y los IRS. La cobertura universal de las intervenciones de control de vectores generalmente se considera una mejor práctica para obtener un impacto óptimo (7).

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

En términos de la efectividad relativa del IRS en comparación con los ITNS, solo hubo evidencia de certeza baja disponible para áreas de transmisión intensa y para áreas con transmisión inestable. Por tanto, no fue posible llegar a una conclusión definitiva sobre su eficacia comparativa. Por lo tanto, la OMS considera actualmente que estas dos intervenciones básicas tienen la misma eficacia y no existe una recomendación general para orientar la selección de una sobre la otra. Las preferencias de los programas nacionales de malaria, los beneficiarios o los donantes generalmente se basan en factores operativos, tales como desafíos de implementación percibidos o reales y el requisito de prevención, mitigación y manejo de la resistencia a los insecticidas. Consideraciones financieras como el costo y la rentabilidad también son importantes impulsores de la toma de decisiones, por lo que la selección de intervenciones de control de vectores de la malaria debe integrarse en un proceso de priorización que considere el costo y la efectividad de todas las intervenciones contra la malaria disponibles y tenga como objetivo lograr el máximo impacto los recursos disponibles. Las evaluaciones del costo relativo y la rentabilidad de los ITNS y el IRS están en curso para informar la revisión de las Directrices (151).

Una revisión realizada en 2014 sobre el despliegue de IRS en combinación con ITNS (específicamente mosquiteros insecticidas de larga duración (LLINS) con piretroides solamente) proporcionó evidencia de que, en entornos donde hay una alta cobertura con ITNS y donde estos siguen siendo efectivos, el IRS puede tener una utilidad limitada para reducir la morbilidad por malaria y mortalidad. La orientación de la OMS se desarrolló en consecuencia para enfatizar la necesidad de una implementación de buena calidad de ITNS o de IRS, en lugar de implementar ambos en la misma área. Sin embargo, se puede considerar la combinación de estas intervenciones para la prevención, mitigación o manejo de la resistencia si se dispone de recursos suficientes. Dadas las limitaciones de recursos en los países donde la malaria es endémica, el despliegue de una segunda intervención básica de control de vectores además de una alta cobertura con una intervención básica de control de vectores existente solo debe considerarse como parte de un análisis de priorización más amplio destinado a lograr el máximo impacto con los recursos disponibles. En muchos entornos, es probable que un cambio de una intervención básica a otra, en lugar de su combinación, sea la única opción económicamente viable (152).

La resistencia a los insecticidas amenaza la efectividad de las intervenciones insecticidas y, por lo tanto, es una consideración clave para determinar qué intervenciones de control de vectores seleccionar para garantizar que se maximice el impacto. Se conoce cuatro insecticidas sintéticos comunes que son capaces de conferir resistencia a los insectos, estos son los organoclorados, organofosforados, carbamatos y piretroides (99). Los organofosforados y carbamatos lo hacen confiriendo actividad inhibitoria de las enzimas neuro-sinápticas mientras que los organoclorados y los piretroides se dirigen a los canales iónicos de sodio (100,101). Así mismo mosquitos han mostrado alteraciones en su genética (por ejemplo, genes de acetilcolinesterasa), con la consiguiente reducción de la eficacia de unión con insecticidas y, por tanto, una eficacia reducida (120)

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

Un enfoque para la prevención, mitigación y manejo de la resistencia a los insecticidas vectoriales es el despliegue conjunto (o combinación) de intervenciones con diferentes insecticidas. Por lo tanto, la guía de la OMS desarrollada en base a la revisión de 2014 diferenciaba entre el efecto de las intervenciones combinadas sobre la morbilidad y la mortalidad por malaria versus la utilidad de este enfoque en una estrategia de manejo de la resistencia (151).

En resumen, las guías de la OMS plantean que con respecto al control de los vectores que los programas de control y eliminación de la malaria deben priorizar la entrega de ITNS o de IRS con una cobertura alta y un estándar alto, en lugar de introducir la segunda intervención como un medio para compensar las deficiencias en la implementación de la primera intervención. También, si se van a desplegar juntos los ITNS y el IRS en la misma ubicación geográfica, el IRS debe realizarse con un insecticida no piretroide y establece que todos los programas que decidan priorizar el despliegue combinado de ITNS e IRS sobre otro uso potencial de sus recursos financieros deben incluir un programa riguroso de monitoreo y evaluación para confirmar si los insumos adicionales son válidos, teniendo el impacto deseado. Los países que ya están utilizando ambas intervenciones deben realizar de manera similar una evaluación de la eficacia de la combinación frente a los ITNS o los IRS solos(32).

La resistencia generalizada y creciente a los insecticidas representa una amenaza para el control eficaz del vector de la malaria. Es probable que la falta de prevención, mitigación y manejo de la resistencia a los insecticidas eventualmente resulte en un aumento de la carga de enfermedad, lo que podría revertir algunos de los avances sustanciales logrados en el control de la malaria durante la última década (153).

El desarrollo de resistencia en los vectores de la malaria hasta ahora ha sido moderado en general. El seguimiento de la resistencia a los insecticidas en los vectores de la malaria ha revelado que, entre 2010 y 2016, la frecuencia de resistencia a los piretroides aumentó significativamente en *An. funestus* s.l. (Aumento del 32% en la frecuencia de resistencia), moderadamente en *An. gambiae* s.l. (Aumento del 13%) y solo ligeramente en otros vectores de la malaria (aumento del 5%) . Entre 2010 y 2017, 68 de los 87 países que notificaron uno o más casos de malaria en 2017 han informado de resistencia a al menos un insecticida, y 57 de esos países han informado de resistencia a dos o más clases de insecticidas. La OMS mantiene una base de datos mundial de resistencia a insecticidas y un mapa en línea herramienta que consolida información sobre el estado de la susceptibilidad a insecticidas del mosquito *Anopheles* en países endémicos de malaria (154) (155).

Hasta la fecha, no hay evidencia de fallas operativas de los programas de control de vectores como resultado directo del aumento de la frecuencia de resistencia a piretroides resistencia a piretroides. Sin embargo, con base en la experiencia pasada, es probable que eventualmente ocurra una falla operativa si no se diseñan e implementan estrategias de IRM efectivas. Idealmente, estas estrategias deberían implementarse antes de que surja la resistencia. Los conceptos generales de dichas estrategias de manejo de la resistencia se describieron en el Plan mundial para el manejo de la resistencia a los insecticidas en los vectores de la malaria (GPIRM) en 2012 (151).

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

Actualmente se hacen esfuerzos en desarrollar nuevas alternativas como trampas cebadas por olores en contraflujo que utilizan una combinación de CO₂, que tiene similitud al olor de humano, señales visuales y flujo de aire circulante para atraer y capturar mosquitos, aunque tiene baja eficacia.(112) En Uganda, Etiopía y Sudan se ha usado la modalidad fotodinámica que se lleva a cabo agregando clorofila a los pantanos infestados para que sea consumido por los mosquitos y posteriormente al exponerse a la luz solar les produce estrés oxidativo y la muerte del organismo. (114)

Como el mundo está enfrentando la pandemia de COVID-19 esto ha afectado el mantenimiento de varios programas de control de enfermedades, incluida la malaria. En algunos países donde la malaria es endémica, se ejecutaron reasignaciones de fondos y personal de los programas de control de la malaria para apoyar los esfuerzos de respuesta al COVID-19, lo que resultó principalmente en interrupciones de las actividades de control de enfermedades y reducción de las capacidades del sistema de salud. (122)

4.4 DETERMINACIÓN EL COMPORTAMIENTO QUE PRESENTAN LAS INFECCIONES ASOCIADAS CON MALARIA A NIVEL NACIONAL EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 2014-2020

La malaria es una de las enfermedades de transmisión vectorial más importante en salud pública a nivel mundial por su alta morbilidad y mortalidad. En 2019, el recuento mundial de casos de malaria fue de 229 millones, una estimación anual que se ha mantenido prácticamente sin cambios durante los últimos cuatro años, según el último informe mundial sobre el paludismo en 91 países donde esta enfermedad mantiene un comportamiento endémico; sin embargo, el 91 % de estos casos se registró en países del continente africano (149)

En América latina durante el año 2015 se registraron aproximadamente 451.242 casos de malaria, la mayoría de estos se registraron en Brasil, República Bolivariana de Venezuela y Colombia. Durante los años 2016 y 2017 la transmisión de malaria se intensificó de manera significativa en algunos países de la región de las Américas y además se observó un incremento de casos de malaria por *Plasmodium falciparum* en algunos focos endémicos; la tendencia al aumento se mantuvo en algunos países como Colombia, Ecuador y la República Bolivariana de Venezuela (125).

De acuerdo a la organización panamericana de la salud (OPS), se estima que anualmente ocurren más de 50 millones de casos, llegando a presentarse tasas de infección que llegan a 64 por cada mil habitantes (125), donde la estimación del número de casos atribuibles al P.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

falciparum han ascendido de 211 millones en el año 2015 a casi 216 millones en el año 2016, lo que ha representado un aumento en la prevalencia de casi 2.4% (126).

En el continente americano, donde se registran altas tasas de infección en la mayoría de sus países (18 países endémicos) se han propuesto como objetivo lograr una disminución de más del 40 por ciento de la incidencia de casos para el año 2020, y un cuarto de estos una reducción del 20 al 40 por ciento (126). Tras varios años de una notable disminución de los casos en la región, se ha podido identificar un incremento en los últimos 5 años, haciendo una importante alusión a Venezuela, que en el año del 2017 se han registrado casi 319.765 casos, casi 1/3 superior al año anterior (127)

Para el año del 2015, se presentA un total de 451.242 casos de paludismo en el continente americano, esto dio como resultado una disminución del 62% con respecto al inicio del milenio, sin embargo, se incrementó casi a un 16 por ciento si se le compara con el comportamiento de la malaria en el año 2014, en este año se registró el número menor de casos de paludismo en casi un decalustro, la mayoría de países de la región notificaron que hubo un incremento del número de casos con respecto al año pasado (136)

Para el año 2016 se estima que casi 145 millones de personas en todo el continente americano están en riesgo de padecer malaria, y casi 25 millones están en alto riesgo (138), y la mayoría de casos de concentraron en Brasil con un 42 por ciento de los casos, Venezuela con un 18 por ciento, y en tercer lugar Colombia, con n 12 por ciento, en estos 3 países se concentra el 72 por ciento de la carga de la enfermedad (138),

En Colombia, la transmisión de malaria mantiene un comportamiento endémico/epidémico con variación entre las diferentes áreas de transmisión que incluyen regiones como el Urabá, Sinú y Bajo Cauca al noroeste del país, la región Pacífica en el occidente, Orinoquia en el oriente y la región de la Amazonia hacia el sur del país. Los departamentos que históricamente más aportan a la tasa de incidencia de la enfermedad son chocó, córdoba, Antioquia, Nariño, valle y amazonas. este país registra para el año 2010, una reducción en la notificación de los casos al pasar de 117.637 casos en el 2010 a 40.768 casos en el 2014; sin embargo, para los años 2015 a 2016 se registró un aumento en el número de casos, pasando de 56.705 a 84.742 casos, respectivamente. para el año 2017, se observa nuevamente una reducción al notificarse 55.117 casos de malaria. (148)

En este la malaria ha significado un grave problema de salud pública, en donde el 85 por ciento de las zonas rurales están por debajo de los 1600 metros del nivel del mar, lo que da como resultado una mezcla de condiciones tanto en la geografía como en el clima que la hacen pertinentes para el contagio de la malaria, y esto pone en riesgo a casi un 60 por

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

ciento de la población, lo que aumenta el riesgo de infección por esta causa (149).

Para el año del 2014, se produce una disminución de casi un 71.8 por ciento de los casos, en comparación con el año 2000 y 2001 donde que se presentaron más de 250.000 casos, 17 muertes relacionadas con el paludismo, lo cual significo una reducción del 86.3 por ciento en comparación con el año 2000. El departamento del Chocó presenta el mayor número de casos en el 2014, con un aumento del 39,4% desde el 2013. Quibdó, en el departamento del Chocó, notificó el mayor número de casos de todos los municipios, con 5.008.(131). Las infecciones por *P. falciparum* representaron cerca de la mitad de los casos en el 2014, lo cual representa un aumento respecto del año anterior (34%). Anteriormente, la mayoría de los casos se debían a *P. vivax*, pero en el 2014 hubo un brote de malaria por *P. falciparum* en el Chocó. (131)

Para este año, según cifras del (IDS) se presentaron 56.705, de los cuales 55.866 de los casos fue malaria no complicada, y 839 casos fue malaria complicada, acumulando un total de 18 muertes probables por malaria en este año, esto representó un aumento de 17.645 casos con respecto a malaria no complicada a comparación del 2014 y un aumento del 5.9 por ciento en el número de muertes si se le compara con este mismo año (137). Del total de casos de malaria no complicada, 28.951 correspondieron al *P. falciparum* (51.8%) y 26.046 por *P. vivax*, también se reportaron 869 de malaria mixta, casi el 1.6 por ciento de los casos totales (137)

Para este año, se notificaron un total de 84.742 casos de malaria en Colombia, de los cuales 83.227 casos fueron de malaria no complicada y 1.515 casos de malaria complicada, el número de muertes probables fue de 36, de las cuales 26 fueron probadas y 16 se clasificaron como casos compatibles.

En comparación con el comportamiento del año anterior, se presentó un incremento del 49 por ciento en cuanto a la notificación de casos de malaria no complicada, un total de 27.365 casos, y también un incremento en la malaria complicada, que represento 72 casos más que el año anterior (139). En este año hubo predominio de la infección por *P. falciparum* con un total de 48.034 casos, cerca del 56.7 por ciento, por encima de los contagios por *P. vivax* que fueron 33.868 casos, es decir, el 39.9 por ciento, el resto de los casos, 2.840, se le adjudican a infección mixta(139)

Durante el año del 2017 se registraron 55.117 casos de malaria en el país, de los cuales 54.102 pertenecen al grupo de malaria no complicada, atribuyéndosele 29.752 a *P. falciparum* y 23.177 a *P. vivax*, los 1.173 casos restantes a malaria mixta, en cuanto a la malaria complicada, se reportaron 1.015, de los cuales se le atribuyen 559 a *P. vivax*, 418 *P. falciparum* y 38 a malaria mixta. En este periodo de tiempo también se reportaron 19 muertes confirmadas a causa de esta enfermedad (142). En este año el comportamiento de

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 27

la enfermedad comparado con su año predecesor, se presentó una disminución cerca del 35% en cuanto a malaria no complicada, y una notable reducción del 28.6 por ciento en los casos de malaria complicada, teniendo en consideración que respecto al año 2016 hubo una reducción de casi un 34.9 por ciento del total de los casos (142)

Los departamentos más afectados del país fueron el Choco, Nariño, Antioquia, Guainía, Cauca y Vichada en los cuales se registró el 90.7 por ciento de los casos de malaria no complicada y la zona más afectada fue el departamento del choco donde se registraron el 30.7 por ciento de los casos seguido por el departamento de Nariño (142)(141)

Durante el año del 2018 en el país se notificaron alrededor de 63.143 casos de malaria, los cuales 62.194 casos correspondieron a malaria no complicada, que se atribuye 31.078 casos a P. vivax, 29.906 casos a P. falciparum y el restante, 1.210 casos a malaria mixta. En cuanto a malaria complicada, en el país se registraron 949 casos, de los cuales 584 fueron por P. vivax y 328 por P. falciparum, en ese año se registraron 9 muertes confirmadas a causa de esta enfermedad. las regiones con mayor incidencia de transmisión de la malaria es la Costa Pacífica, Urabá-Bajo Cauca-Alto Sinú, Orinoquia y Amazonia. La incidencia de malaria en las regiones tropicales de clima cálido se da por las condiciones climáticas, geográficas y topográficas que desarrollan las enfermedades transmitidas por vectores (ETV), como malaria y dengue (143. En comparación con el año 2017, se presentó un incremento de cerca del 14.6 por ciento en un evento general, en relación con la malaria no complicada el aumento fue del 15 por ciento, a contrariedad de la malaria complicada donde hubo una reducción del 6.5 por ciento

La región más afectada este año fue el departamento del chocho donde se presentaron el 27.7 por ciento de los casos, y el restante de la región pacifica donde se concentraron cerca del 54 por ciento de los casos, seguido del departamento del Nariño que tuvo una concentración del 21.8 por ciento de los casos, otros municipios de gran impacto en concentración de malaria en el país fueron los municipios de Tierralta (Córdoba) el cual se registró 10 por ciento del total de los reportes nacionales de malaria, seguidos por el municipio de Quibdó y el municipio de Barbacoas, que aportaron 6.7 por ciento y 5.8 por ciento de los casos en el país respectivamente. El indice parasitario anual fue de 7.8 casos por cada 1000 habitantes en el país(144)

Durante el 2018 se notificaron en el país 1.948 casos de malaria procedentes del exterior, el 10 por ciento del total, de los cuales el 95.2 % era procedentes de Venezuela, en estos pacientes se registraron 1.852 casos de malaria no complicada y 1599 de malaria complicada, con una prevalencia de infección por P. vivax con 1599 casos y 281 por P. falciparum, y 68 con infección mixta (144).

Durante el año 2019 se han reportado cerca de 40.031 casos de malaria en el país del cual

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 28

39.331 corresponden a malaria no complicada, de la cual 20.303 casos se le atribuyen a *P. falciparum* y 18.553 a *P. vivax*, en cuanto a malaria complicada se registraron 700 casos, a los que se le atribuyen 417 a *P. vivax* y 258 a *P. falciparum* y 25 a malaria mixta, solo se reportó 1 muerte confirmada por esta enfermedad. (146)

En comparación con el año 2018 se notificó un incremento del 34% de los casos de malaria. También se registró un índice parasitario anual de 4.98 casos por cada 1000 habitantes en riesgo, todos estos datos corresponden a la semana 24 del año 2019. La mayoría de los casos notificados correspondieron a la región del pacifico con un 59 por ciento del total de casos registrados, y el departamento más afectado fue el del Choco con un 35.6 por ciento de los casos, seguido del departamento de Nariño con el 18.6 por ciento total (146)

En cuanto a malaria complicada, el reporte de casos se concentró en un 71.7 por ciento en los departamentos del Choco, Antioquia, Nariño, Guaviare y Norte de Santander. El índice parasitario anual en esta semana 24, es de 4.98 casos por cada 1000 habitantes en riesgo. Durante este periodo de tiempo se han registrado 11.55 casos procedentes de Venezuela, de los cuales 1.105 corresponden a malaria no complicada y 50 casos corresponden a malaria complicada, con una prevalencia de infección por *P. vivax* de 1.022 casos por encima de los 113 casos de infección por *P. falciparum* y 19 casos de infección mixta(146).

En cuanto al departamento de Norte de Santander, para el año 2015, se presenta menos de 0.1 casos por cada 1000 habitantes, a excepción del noreste del departamento, donde los casos aumentaron de 0.11 hasta los 5 casos por cada 1000 habitantes, se reportó un total de 65 casos para este año en el departamento (132)(137) se registraron un total de 33 casos, lo que correspondió al 0.06 por ciento de casos en el país, 30 atribuidos al *P. vivax*, 2 al *P. falciparum* y 1 asociado a las formas mixtas, para un total de 1 muerte por esta enfermedad, se destacó una discreta reducción del IPA (índice parasitario anual) en el departamento (137)

para el año 2016, se reportaron 2 casos de malaria por *P. falciparum* al igual que en el año 2015, y se reportaron 171 casos de malaria por *P. vivax*, con respeto a los 30 reportados el año anterior a causa de este mismo parasito, esto representó un aumento del 470 por ciento si se le compara con el 2015, y nos da un total de 173 casos reportados de malaria en el año 2016 en el departamento (139). En este periodo de tiempo también se reportaron 7 casos de malaria complicada, lo que significó un gran incremento de este tipo de casos si lo campáramos con el año 2015 donde no se reportó ningún caso de malaria complicada. Para el año 2016 se reportaron 36 muertes probables en el país, de las cuales se confirmaron 26,

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 29

y 10 se clasificaron como casos compatibles. (139)

en el 2017 se registran en el departamento de Norte de Santander un total de 56 casos, a los que se le atribuyen 50 casos a *P. vivax*, 3 casos a *P. falciparum*, siendo estos de malaria no complicada, y solo se reportó 3 casos de malaria complicada en la región, no se reportaron muertes en el departamento ese año (142). Para el año 2018, se registraron en este departamento, un total de 1.439 casos, de los cuales 1397 pertenecían a malaria no complicada y 42 a malaria complicada, no se presentaron muertes por esta enfermedad este año (145)

Con respecto al año 2019, se reportan 1.140 casos, de los cuales 1.408 están relacionados con malaria no complicada y 32 con malaria complicada y una razón *P.vivax/P.falciparum* de 1.5 (146). para el siguiente año, el IDS reporto un total de 43.098 casos en lo que va del año, de los cuales 42.398 se presentaron como malaria no complicada, y, 702 casos como malaria complicada, los indicadores muestran que, en comparación con el año anterior, se reporto una disminución del 15.3 por ciento, con un índice parasitario anual de 5.4 por cada mil casos (147)

Hasta el momento el municipio en el departamento con más reporte de casos ha sido el municipio de Tibú, con un total de 2.875 casos, a este le siguen Timbiquí en el Cauca con 2.067 y Cumaribo, Vichada, con 1.306 casos (147).

CONCLUSIONES:

1. Clínicamente la enfermedad de la malaria se diagnóstica de acuerdo a la geografía en dónde nos encontremos. Al ser una enfermedad endémica, la patología por lo general se sectoriza, pudiendo excluir de nuestro territorio Colombia, ciertos tipos de *Plasmodium*. Sin embargo, se debe tener en cuenta que ciertos viajeros pueden venir ya infectados y presentan la sintomatología estando en nuestro territorio con lo cuál no se debe descartar del todo una infección por *P. ovale* o *P. knowlesi*.
2. Debemos considerar una infección por *Plasmodium* independientemente de que tipo si tenemos síntomas como fiebre, escalofríos, rigideces, anemia, ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia. Esto con el fin de actuar con rapidez y colocar un tratamiento empírico que cubra la mayoría de especies endémicas.
3. En el marco epidemiológico, pese a los grandes esfuerzos en salud publica en América Latina, y en Colombia, aun se sigue presentando crecimiento en la morbilidad en la region, lo cual indica la necesidad de aumentar los esfuerzos

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 30

para controlar los focos de contagio, haciendo hincapié en las regiones más vulnerables donde la pobreza y la lejanía y precariedad de los puestos de salud producen una mayor incidencia de esta enfermedad.

4. El departamento de Norte de Santander como otras regiones de Colombia, ha experimentado un aumento histórico en el número de casos, que se puede correlacionar con su cercanía con Venezuela, en la cual, hay un descontrol significativo en cuanto a la educación, y así mismo, a la erradicación de focos de infección de este parásito, lo cual se puede reflejar en el aumento de número de casos del departamento
5. Las estrategias para el control del vector de la malaria se encuentran limitadas a dos intervenciones que son los mosquiteros tratados con insecticidas y la diseminación residual de interiores, aunque se pueden lograr mejoras ampliando su uso y cobertura, difícilmente serán suficientes para erradicar la enfermedad lo que nos plantea el requerimiento de implementar nuevas tecnologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Rubio F. (2019) La etimología de algunos de los nombres científicos de los insectos dañinos o molestos. Revista gaditana de Entomología; 10(1): p. 141-158.
2. Poinar Jr G. (2016) What Fossils Reveal About the Protozoa Progenitors, Geographic Provinces, and Early Hosts of Malarial Organisms. American Entomologist.; 62(1): p. 22-25.
3. Whitfield J. Nature: Portrait of a serial killer. [Online].; 2012 [cited 2020 04 03]. Available from: <https://www.nature.com/articles/news021001-6>.
4. Sistach X. Insectos y Hecatombes: RBA Libros; 2012.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 31

5. Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. Clin Microbiol Rev. 2012 Oct; 15(4): p. 564-594.
6. Organización Mundial de la Salud. Paludismo. [Online].; 2018 [cited 2020. Available from: <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/es/>.
7. World Health Organization. Malaria. [Online].; 2018 [cited 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
8. Ministerio de Salud y Protección Social-Federación Médica Colombiana. Malaria-Memorias. Bogotá: Ministerio de Salud; 2013.
9. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Protocolos Nacionales de Vigilancia de Salud Pública. Protocolos. Ciudad de Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 2017.
10. Mutabingwa TK. (2015) Malaria and pregnancy: Epidemiology, pathophysiology and control options. Acta Tropica.; 57(4): p. 239-254.
11. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. (2011) The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. Am. J. Trop. Med. Hyg.; 64(1-2S): p. 28-35.
12. Sachs J, Malaney P. (2012) The economic and social burden of malaria. Nature. February; 415(7): p. 680-685.
13. Trampuz A, Jereb M, Muslovic I, Prabhu RM. (2013) Clinical review: Severe malaria. Critical Care; 7(1): p. 315-323.
14. Garcia LS. (2011) Malaria and babesiosis. Diagnostic Medical Parasitology; 12(1): p. 159-204.
15. Taylor TE, Strickland GT. (2011) Malaria Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; p. 614-643.
16. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2000; 94(S1): p. 1-90.
17. Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Vijay Kumar S, Das A. Plasmodium vivax Malaria. Emerging Infectious Diseases. 2005 January; 11(1): p. 132-134.
18. D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pecoud A, Genton B. (2012) Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. Am J Trop Med Hyg.; 66(1): p. 481-496.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 32

19. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. Medline Plus: Pruebas de Malaria. [Online].; 2020 [cited 2020. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/pruebas-de-malaria/>.
20. Doherty JF, Grant AD, Bryceson AD. (2015) Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics. QJM.; 88(3): p. 277-281.
21. Instituto Nacional de Salud. Manual para el diagnóstico demalaria no complicada en puestosde diagnóstico y Tratamiento. Primera ed. Ministerio Nacional de Salud, editor. Bogotá D.C.: Milenio Editores; 2015.
22. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. Arch Intern Med. 1995; 155(2): p. 371-392.
23. World Health Organization. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010; 84(2S): p. S1-S65.
24. World Health Organization. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010; 94(S1): p. S1-S90.
25. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bedos JP, Durand R, Le Bras J, Regnier B, Vachon F. (2012) The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the ICU. Am J Respir Crit Care Med; 167(5): p. 684-689.
26. Blumberg L, Lee RP, Lipman J, Beards S. (2016) Predictors of mortality in severe malaria: a two year experience in a non-endemic area. Anaesth Intensive Care; 24(6): p. 217-223.
27. Schwartz E, Sadetzki S, Murad H, Raveh D. (2011) Age as a risk factor for severe Plasmodium falciparum malaria in nonimmune patients. Clin Infect Dis; 33(8): p. 1774-1777.
28. Genton B, D'Acremont V. (2011) Clinical features of malaria in returning travelers and migrants. In Decker BG, editor. Travelers' malaria.: Springer;. p. 371-392.
29. Klain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. Clin Infect Dis. 1998; 27(2): p. 142-149.
30. Rodriguez Salazar VI. Revista Médica Multimed: Paludismo, un problema actual. [Online].; 2015 [cited 2020. Available from: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/100>.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 33

31. Valero Bernal M. Malaria in Colombia: retrospective glance during the past 40 years. Journal of Public Health. 2018; 20(4).
32. World Health Organization. Malaria entomology and vector control. [Online].; 2013 [cited 2020 04 03. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85890/9789241505819_eng.pdf.
33. Hill AV. Malaria resistance genes: a natural selection. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992 May-Jun; 86(3): p. 225-232.
34. Personal de los Centros para el Control y la prevención de enfermedades. Vigilancia molecular de la resistencia de Plasmodium Falciparum. Cali, Colombia: Organización Panamericana de la Salud, América Latina; 2012.
35. Organización Mundial de la Salud. Respuesta Mundial para el Control de Vectores 2017-2023. Washington DC: Organización Mundial de la Salud; 2017.
36. Snow RW, Marsh K, le Seur D. (2016) The need for maps of transmission intensity to guide malaria control in Africa. Parasitology today. (12): p. 445-457.
37. Ramal C, Vasquez J, Magallanes J, Carey C. (2019) Variables Climáticas y Transmisión de Malaria en Loreto, Perú: 1995-2007. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública; 21(1): p. 9-14.
38. Coelho CH, Rappuoli R, Hotez PJ, Duffy PE. (2019) Transmission-Blocking Vaccines for Malaria: Time to Talk about Vaccine Introduction. Science & Society; 35(7): p. 483-486.
39. Plewes K, Stije L, Kingston H, Dondorp A. (2019) Malaria: What's New in the Management of Malaria. Malaria: Clínicas de enfermedades infecciosas de América del Norte.; 33(1): p. 39-60.
40. Organización Panamericana de la Salud. Datos estadísticos y Mapas: Paludismo. [Online].; 2020 [cited 2020. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=datos-estadisticos-mapas-8110&Itemid=270&lang=es.
41. Ferreira M, Castro M. (2016) Challenges for malaria elimination in Brazil. Malaria Journal.; 1(15:284): p. 1-18.
42. Rodriguez A, Orrego C, Zambrano Muñoz Y, García Folleco F, Herrera Giraldo A, Lozada Riascos C. (2015) Mapping malaria in municipalities of the Coffee Triangle region of Colombia using Geographic Information Systems (GIS). Journal of Infection and Public Health; 8(6): p. 603-611.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 34

43. Gualteros-Restrepo DA, Cortes-Tabares C, Ramírez-Echeverri M, Collazos-Zapata N, Martínez-Hurtado AF, Cardona-Ospina JA, Rodríguez-Morales AJ. (2018) Estimating the burden of disease and the economic costs attributable to Malaria in the Coffee-Triangle region of Colombia 2007-2013. *International Journal of Infectious Diseases*.; 73(2): p. 94.
44. Hernández Rodríguez R, Gerena Vallejo A, Orozco Díaz C, Rivas S, Vargas Vasquez YH (2020). La malaria como problema de salud pública en Buenaventura, Cali, Barranquilla y Dabeiba para los años 2012-2013. [Online].; 2013 [cited 2020. Available from: <https://stadium.unad.edu.co/preview/UNAD.php?url=/bitstream/10596/17943/3/31585326.pdf>
45. Vera. O. (2019). Cómo escribir artículos de revisión. *Rev. Med. La Paz*; 15(1): 63-69
46. Buela-Casal G. (2013). Evaluación de la calidad de los artículos y de las revistas científicas: propuesta del factor de impacto ponderado y de un índice de calidad *Psicothema*. Vol. 15, no 1, pp. 23-35
47. Guirao-Goris, J.A; Olmedo, A; Ferrer, E; (2018). El artículo de revisión. *Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria*, 1, 1, 6. Disponible en <http://revista.enfermeriacomunitaria.org/articuloCompleto.php?ID=7>. Consultado en el mes de julio de 2020
48. Polit, D., Hungler, B., (2011) *Investigación científica en ciencias de la salud*. 6ª edición. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana, pp. 93-100.
49. García, LS (2010). Malaria. *Clínicas de medicina de laboratorio*, 30 (1), 93–129. doi: 10.1016 / j.cll.2009.10.001
50. Ashley, EA, Pyae Phyo, A. y Woodrow, CJ (2018). Malaria. *The Lancet*, 391 (10130), 1608–1621. doi: 10.1016 / s0140-6736 (18) 30324-6
51. Phillips, MA, Burrows, JN, Manyando, C., van Huijsduijnen, RH, Van Voorhis, WC y Wells, TNC (2017). Malaria. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17050. doi: 10.1038 / nrdp.2017.50
52. Richard D. Pearson (2019) *Paludism*. University of Virginia School of Medicine Magazine..
53. *Malaria-memorias (2012-2013) 2012 - 2013* Ministerio de Salud y Protección Social - Federación Médica Colombiana. Bogotá, D.C. – Colombia
54. Francis, BC, Gonzalo, X., Duggineni, S., Thomas, JM, NicFhogartaigh, C. y Babiker, ZOE (2016). Epidemiología y características clínicas de la malaria importada en East London. *Revista de Medicina de Viajes*, 23 (6), taw060. doi: 10.1093 / jtm / taw060

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 35

55. Fletcher, TE y Beeching, Nueva Jersey (2013). Malaria. Revista del cuerpo médico del ejército real, 159 (3), 158-166. doi: 10.1136 / jramc-2013-000112
56. BUTCHER, GA y MITCHELL, GH (2016). El papel de Plasmodium knowlesi en la historia de la investigación del paludismo. Parasitología, 145 (01), 6–17. doi: 10.1017 / s0031182016001888
57. Purnomo A, Solihin E, Gomez-Saladin, et al. Rare quadruple malaria infection in Irian Jaya Indonesia. J Parasitol 1999;85:574–9.
58. Landier, J., Parker, D. M., Thu, A. M., Carrara, V. I., Lwin, K. M., Bonnington, C. A., Pukrittayakamee, S., Delmas, G., & Nosten, F. H. (2016). The role of early detection and treatment in malaria elimination. Malaria journal, 15, 363. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1399-y>
59. White NJ, Ashley EA, Recht J, Delves MJ, Ruecker A, Smithuis FM, et al. Evaluación de las respuestas terapéuticas a fármacos gametocitocidas en la malaria por Plasmodium falciparum . Malar J. 2014; 13 : 483. doi: 10.1186 / 1475-2875-13-483
60. White NJ. Primaquina para prevenir la transmisión del paludismo falciparum. Lancet Infect Dis. 2013; 13 : 175-181. doi: 10.1016 / S1473-3099 (12) 70198-6.
61. Laloo, D. G., Shingadia, D., Bell, D. J., Beeching, N. J., Whitty, C., Chiodini, P. L., & PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers (2016). UK malaria treatment guidelines 2016. The Journal of infection, 72(6), 635–649. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.001>
62. Alven, S., & Aderibigbe, B. (2019). Combination Therapy Strategies for the Treatment of Malaria. Molecules (Basel, Switzerland), 24(19), 3601. <https://doi.org/10.3390/molecules24193601>
63. Farooq U., Mahajan RC Resistencia a los medicamentos en la malaria. J. Vector Borne Dis. 2004; 41 : 45–53.
64. Lange CD, Coertzen D., Smit FJ, Wentzel JF, Ning H., Birkholtz L., Haynes RK, Da DDN Synthesis, actividades antipalúdicas in vitro y citotoxicidades de derivados de amino-artemisinina-ferroceno. Bioorg. Medicina. Chem. Letón. 2018; 28 : 289-292. doi: 10.1016 / j.bmcl.2017.12.057
65. Yeung S. (2018). Malaria-Update on Antimalarial Resistance and Treatment Approaches. The Pediatric infectious disease journal, 37(4), 367–369. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001887>
66. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et resistencia al.Artemisinín en Plasmodium falciparum malaria . N Engl J Med. 2009; 361: 455–467

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 36

67. Resistencia a la terapia combinada a base de artemisinina y artemisina. 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
68. Uzochukwu, B., Ossai, E. N., Okeke, C. C., Ndu, A. C., & Onwujekwe, O. E. (2018). Malaria Knowledge and Treatment Practices in Enugu State, Nigeria: A Qualitative Study. *International journal of health policy and management*, 7(9), 859–866. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2018.41>
69. Groger, M., Fischer, H. S., Veletzky, L., Lalremruata, A., & Ramharter, M. (2017). A systematic review of the clinical presentation, treatment and relapse characteristics of human *Plasmodium ovale* malaria. *Malaria journal*, 16(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1759-2>
70. Draper, S. J., Sack, B. K., King, C. R., Nielsen, C. M., Rayner, J. C., Higgins, M. K., Long, C. A., & Seder, R. A. (2018). Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell host & microbe*, 24(1), 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.008>
71. ACTwatch Group, Zinsou, C., & Cherifath, A. B. (2017). The malaria testing and treatment landscape in Benin. *Malaria journal*, 16(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1808-x>
72. Gutman, J., Kovacs, S., Dorsey, G., Stergachis, A., & Ter Kuile, F. O. (2017). Safety, tolerability, and efficacy of repeated doses of dihydroartemisinin-piperaquine for prevention and treatment of malaria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(2), 184–193. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30378-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30378-4)
73. Alebie, G., Urga, B., & Worku, A. (2017). Systematic review on traditional medicinal plants used for the treatment of malaria in Ethiopia: trends and perspectives. *Malaria journal*, 16(1), 307. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1953-2>
74. Souza, T. G., Reiners, A. A., Azevedo, R. C., Fontes, C. J., Ferreira, R. G., & Do Carmo, P. U. (2016). Malaria knowledge and treatment adherence in a Brazilian Amazon community. *Journal of infection in developing countries*, 10(11), 1258–1264. <https://doi.org/10.3855/jidc.7129>
75. Sabin, L., Hecht, E., Brooks, M. I., Singh, M. P., Yeboah-Antwi, K., Rizal, A., Wylie, B. J., Bondzie, P. A., Banos, M., Tuchman, J., Singh, N., & Hamer, D. H. (2018). Prevention and treatment of malaria in pregnancy: what do pregnant women and health care workers in East India know and do about it?. *Malaria journal*, 17(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2339-9>
76. Ljungberg J, Wångdahl A, Wyss K, Färnert A. Handläggning av malaria – ur ett svenskt perspektiv [Management of malaria in Sweden]. *Lakartidningen*. 2019 Aug 12;116:FL9H. Swedish. PMID: 31408187.

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 37

77. Rogerson S. J. (2017). Management of malaria in pregnancy. The Indian journal of medical research, 146(3), 328–333. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1304_17
78. Baird J. K. (2018). Tafenoquine for travelers' malaria: evidence, rationale and recommendations. Journal of travel medicine, 25(1), tay110. <https://doi.org/10.1093/jtm/tay110>
79. Ferrara, P., Masuet-Aumatell, C., Agüero, F., & Ramon-Torrell, J. M. (2018). Stand-by emergency treatment (SBET) of malaria in Spanish travellers: a cohort study. Malaria journal, 17(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2304-7>
80. ACTwatch Group, Mpanya, G., Tshefu, A., & Likwela, J. L. (2017). The malaria testing and treatment market in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, 2013. Malaria journal, 16(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1659-x>
81. Ndyomugenyi, R., Magnussen, P., Lal, S., Hansen, K., & Clarke, S. E. (2016). Appropriate targeting of artemisinin-based combination therapy by community health workers using malaria rapid diagnostic tests: findings from randomized trials in two contrasting areas of high and low malaria transmission in south-western Uganda. Tropical medicine & international health : TM & IH, 21(9), 1157–1170. <https://doi.org/10.1111/tmi.12748>
82. García, J., Seijo, A., Benchetrit, A., Couto, E., Echazarreta, S., Lloveras, S., & Orduna, T. (2016). Malaria por Plasmodium vivax y falla al tratamiento radical [Failure to radical cure in Plasmodium vivax malaria]. Revista chilena de infectología : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología, 33(4), 468–471. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000400014>
83. Johanna Daily, MD, MSc. (2020) Tratamiento del paludismo falciparum no complicado en adultos y niños no embarazada. Uptodate
84. Landier, J., Parker, D. M., Thu, A. M., Carrara, V. I., Lwin, K. M., Bonnington, C. A., Pukrittayakamee, S., Delmas, G., & Nosten, F. H. (2016). The role of early detection and treatment in malaria elimination. Malaria journal, 15, 363. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1399-y>
85. White NJ, Ashley EA, Recht J, Delves MJ, Ruecker A, Smithuis FM, et al. Evaluación de las respuestas terapéuticas a fármacos gametocitocidas en la malaria por Plasmodium falciparum . Malar J. 2014; 13 : 483. doi: 10.1186 / 1475-2875-13-483
86. White NJ. Primaquina para prevenir la transmisión del paludismo falciparum. Lancet Infect Dis. 2013; 13 : 175-181. doi: 10.1016 / S1473-3099 (12) 70198-6.
87. Lalloo, D. G., Shingadia, D., Bell, D. J., Beeching, N. J., Whitty, C., Chiodini, P. L., & PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers (2016). UK malaria treatment guidelines 2016. The Journal of infection, 72(6), 635–649. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.001>

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 38

88. Alven, S., & Aderibigbe, B. (2019). Combination Therapy Strategies for the Treatment of Malaria. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(19), 3601. <https://doi.org/10.3390/molecules24193601>
89. Farooq U., Mahajan RC Resistencia a los medicamentos en la malaria. *J. Vector Borne Dis.* 2004; 41 : 45–53.
90. Lange CD, Coertzen D., Smit FJ, Wentzel JF, Ning H., Birkholtz L., Haynes RK, Da DDN Synthesis, actividades antipalúdicas in vitro y citotoxicidades de derivados de amino-artemisinina-ferroceno. *Bioorg. Medicina. Chem. Letón.* 2018; 28 : 289-292. doi: 10.1016 / j.bmcl.2017.12.057
91. Yeung S. (2018). Malaria-Update on Antimalarial Resistance and Treatment Approaches. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(4), 367–369. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001887>
92. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et resistencia al.Artemisinin en Plasmodium falciparum malaria . *N Engl J Med.* 2009; 361: 455–467
93. Resistencia a la terapia combinada a base de artemisinina y artemisina. 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
94. Uzochukwu, B., Ossai, E. N., Okeke, C. C., Ndu, A. C., & Onwujekwe, O. E. (2018). Malaria Knowledge and Treatment Practices in Enugu State, Nigeria: A Qualitative Study. *International journal of health policy and management*, 7(9), 859–866. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2018.41>
95. Groger, M., Fischer, H. S., Veletzky, L., Lalremruata, A., & Ramharter, M. (2017). A systematic review of the clinical presentation, treatment and relapse characteristics of human Plasmodium ovale malaria. *Malaria journal*, 16(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1759-2>
96. Draper, S. J., Sack, B. K., King, C. R., Nielsen, C. M., Rayner, J. C., Higgins, M. K., Long, C. A., & Seder, R. A. (2018). Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell host & microbe*, 24(1), 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.008>
97. ACTwatch Group, Zinsou, C., & Cherifath, A. B. (2017). The malaria testing and treatment landscape in Benin. *Malaria journal*, 16(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1808-x>
98. Gutman, J., Kovacs, S., Dorsey, G., Stergachis, A., & Ter Kuile, F. O. (2017). Safety, tolerability, and efficacy of repeated doses of dihydroartemisinin-piperaquine for prevention and treatment of malaria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(2), 184–193. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30378-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30378-4)

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 39

99. Alebie, G., Urga, B., & Worku, A. (2017). Systematic review on traditional medicinal plants used for the treatment of malaria in Ethiopia: trends and perspectives. *Malaria journal*, 16(1), 307. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1953-2>
100. Souza, T. G., Reiners, A. A., Azevedo, R. C., Fontes, C. J., Ferreira, R. G., & Do Carmo, P. U. (2016). Malaria knowledge and treatment adherence in a Brazilian Amazon community. *Journal of infection in developing countries*, 10(11), 1258–1264. <https://doi.org/10.3855/jidc.7129>
101. Sabin, L., Hecht, E., Brooks, M. I., Singh, M. P., Yeboah-Antwi, K., Rizal, A., Wylie, B. J., Bondzie, P. A., Banos, M., Tuchman, J., Singh, N., & Hamer, D. H. (2018). Prevention and treatment of malaria in pregnancy: what do pregnant women and health care workers in East India know and do about it?. *Malaria journal*, 17(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2339-9>
102. Ljungberg J, Wångdahl A, Wyss K, Färnert A. Handläggning av malaria – ur ett svenskt perspektiv [Management of malaria in Sweden]. *Lakartidningen*. 2019 Aug 12;116:FL9H. Swedish. PMID: 31408187.
103. Rogerson S. J. (2017). Management of malaria in pregnancy. *The Indian journal of medical research*, 146(3), 328–333. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1304_17
104. Baird J. K. (2018). Tafenoquine for travelers' malaria: evidence, rationale and recommendations. *Journal of travel medicine*, 25(1), tay110. <https://doi.org/10.1093/jtm/tay110>
105. Ferrara, P., Masuet-Aumatell, C., Agüero, F., & Ramon-Torrell, J. M. (2018). Stand-by emergency treatment (SBET) of malaria in Spanish travellers: a cohort study. *Malaria journal*, 17(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2304-7>
106. ACTwatch Group, Mpanya, G., Tshetu, A., & Likwela, J. L. (2017). The malaria testing and treatment market in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, 2013. *Malaria journal*, 16(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1659-x>
107. Ndyomugenyi, R., Magnussen, P., Lal, S., Hansen, K., & Clarke, S. E. (2016). Appropriate targeting of artemisinin-based combination therapy by community health workers using malaria rapid diagnostic tests: findings from randomized trials in two contrasting areas of high and low malaria transmission in south-western Uganda. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 21(9), 1157–1170. <https://doi.org/10.1111/tmi.12748>
108. García, J., Seijo, A., Benchetrit, A., Couto, E., Echazarreta, S., Lloveras, S., & Orduna, T. (2016). Malaria por Plasmodium vivax y falla al tratamiento radical [Failure to radical cure in Plasmodium vivax malaria]. *Revista chilena de infectología : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*, 33(4), 468–471. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000400014>

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 40

109. Johanna Daily, MD, MSc. (2020) Tratamiento del paludismo falciparum no complicado en adultos y niños no embarazada. Uptodate
110. Rathmes, G., Rumisha, SF, Lucas, TCD et al. Estimación mundial de la eficacia de los fármacos antipalúdicos para el tratamiento del paludismo por Plasmodium falciparum no complicado 1991–2019. Malar J 19, 374 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03446-8>
111. Mosquera-Romero, M., Zuluaga-Idárraga, L., & Tobón-Castaño, A. (2018). Challenges for the diagnosis and treatment of malaria in low transmission settings in San Lorenzo, Esmeraldas, Ecuador. Malaria journal, 17(1), 440. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2591-z>
112. Cribellier, A., Spitzen, J., Fairbairn, H. et al. (2020). Atraiga, retenga y atrape los mosquitos de la malaria. Cómo el calor y la humedad mejoran el rendimiento de las trampas cebadas por olores. Malar J 19, 35). <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03403-5>
113. Toé, KH, Mehan, F., Tangena, JA et al. Evaluación del impacto de la adición de piriproxifeno en la durabilidad de los mosquiteros tratados con permetrina en Burkina Faso: un ensayo controlado aleatorio compuesto. Malar J 18, 383 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3018-1>
114. Abdel-Kader, MH, El-Tayeb, TA Implementación de campo usando derivados de clorofila con luz solar para el control de vectores de malaria, filaria y dengue en pantanos infestados de África. Malar J 11, P42 (2012). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-S1-P42>
115. Singh, G., Prakash, S. Eficacia de los metabolitos de Lagenidium giganteum (Couch) para el control de Anopheles stephensi (Liston), un vector de la malaria. Malar J 9, P46 (2010). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-S2-P46>
116. Kumar, P., Mishra, S., Malik, A. et al. Desarrollo de una formulación de concentrado emulsionado (EC) de aceite de Mentha piperita para el control de larvas de mosquitos. Malar J 11, P58 (2012). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-S1-P58>
117. Cibulskis, RE Sistemas de vigilancia de la malaria: del control a la eliminación. Malar J 11, O1 (2012). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-S1-O1>
118. Bretscher, MT, Griffin, JT, Hugo, P. et al. Una comparación de la duración de la protección posterior al tratamiento de arteméter-lumefantrina, dihidroartemisinina-piperaquina y artesunato-amodiaquina para el tratamiento del paludismo no complicado. Malar J 13, P19 (2014). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-S1-P19>

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 41

119. Heidari, A., Keshavarz, H. & Raeisi, A. Eficacia terapéutica de la cloroquina y primaquina para el tratamiento de la malaria por Plasmodium vivax en el sureste de Irán. Malar J 11, P45 (2012). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-S1-P45>
120. Buxton, M., Wasserman, RJ y Nyamukondiwa, C. Patrones de resistencia a insecticidas espaciales de Anopheles arabiensis (Diptera: Culicidae) en las regiones endémicas de malaria de Botswana. Malar J 19, 415 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03487-z>
121. Omeiza, FO, Ademowo, GO & Ayeni, FA Evaluación del potencial antipalúdico in vivo de omidun obtenido de maíz fermentado en Ibadan, Nigeria. Malar J 19, 414 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03486-0>
122. Diptyanusa, A., Zablon, KN Abordar la reducción del presupuesto y la reasignación de recursos relacionados con la salud durante la pandemia de COVID-19 en países donde la malaria es endémica. Malar J 19, 411 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03488-y>
123. Rajvanshi, H., Bharti, PK, Nisar, S. et al. Diseño del estudio y marco operativo para un Proyecto de demostración de eliminación de la malaria (MEDP) basado en la comunidad en 1233 aldeas del distrito de Mandla, Madhya Pradesh. Malar J 19, 410 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03458-4>
124. Potluri, V., Shandil, RK, Gavara, R. et al. Descubrimiento de FNDR-20123, un inhibidor de la histona desacetilasa para el tratamiento del paludismo por Plasmodium falciparum. Malar J 19, 365 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03421-3>
125. 125.Informe Hacia una Colombia Equitativa.pdf [citado 30 de julio de 2017]. Disponible en: <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Desarrollo%20Social/Informe%20Hacia%20una%20Colombia%20Equitativa.pdf>
126. World Health Organization, World Malaria Report 2017 [Internet]. [citado 18 de abril de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259492/9789241565523-eng.pdf;jsessionid=ED0037E47A174F4471B328BE937C2A78?sequence=1>
127. PAHO/WHO, <https://www.facebook.com/pahowho>. Aumentan los casos de malaria en las Américas | OPS OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2018 [citado 18 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14080%3Aaument

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 42

an-los-casos-de-malaria-en-las-americas&catid=740%3Apressreleases&Itemid=1926
&lang=es

128. Padilla J, Rico A, Usta C. Malaria en Córdoba: situación epidemiológica y medidas de prevención. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional 2001; 6(4):49-55 [Internet]. [citado 18 de abril de 2018]. Disponible en:
http://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=buletines&alias=1401-bol-malaria-6-2013&Itemid=688
129. Chaparro P, Sáenz R, Padilla J. (Situación de la malaria en Colombia, 2008 (Informe hasta la semana 44 de 2008). Informe Quincenal Epidemiológico Nacional 2008; 13(20):319-328.
130. Chaparro, P. Informe del evento paludismo, hasta el periodo epidemiológico 13 del año 2012. Instituto Nacional de Salud año 2013.
131. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-informe-situacion-malaria-col.pdf>
132. Malaria por índice parasitario anual (IPA) a nivel de municipio (ADM2), Colombia, 2014:
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-informe-situacion-malaria-col.pdf>
133. Martens P. y Hall L. (2000) Perspectives. Malaria on the Move: Human Population Movement and Malaria Transmission Rev. Emerging Infectious Diseases Vol. 6, No. 2, March–April 2000
134. Rodríguez JC, Uribe GÁ, Araújo RM, Narváez PC, Valencia SH. Epidemiology and control of malaria in Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011 Aug;106 Suppl 1:114-22
135. Ministerio de la Protección Social/Instituto Nacional de Salud/ Organización Panamericana de la Salud. (2010) GUÍA PARA LA ATENCIÓN CLÍNICA INTEGRAL DEL PACIENTE CON MALARIA. [Fecha de consulta: febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=49752#>
136. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-feb-15-phe-alerta-epi-malaria.pdf>
137. <https://www.ins.gov.co/buscador/Informesdeevento/Malaria%202015.pdf#search=malaria%202015>

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 43

138. Malaria en las Américas, Organización Panamericana de la Salud/Organización mundial de la Salud, internet, año 2012.
139. <https://www.ins.gov.co/buscador/Informesdeevento/Malaria%202016.pdf#search=malaria%2020>
140. PRO Malaria, Instituto Nacional de Salud.pdf [Internet]. [citado 30 de julio de 2017]. Disponible en:
<http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Malaria.pdf>
141. Guía Protocolo para la Vigilancia en Salud Publica de Malaria.pdf [Internet]. [citado 30 de julio de 2017]. Disponible en:
http://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=pubicaciones-ops-oms-colombia&alias=1223-protocolo-para-la-vigilancia-en-salud-publicade-malaria&Itemid=688
142. <https://www.ins.gov.co/buscador/Informesdeevento/MALARIA%202017.pdf#search=malaria%202017>
143. De la Hoz, Joaquin, Geografia economica de la Orinoquia.pdf [Internet]. [citado 31 de julio de 2017]. Disponible en:
http://www.bdigital.unal.edu.co/6723/1/Geografia_economica_de_la_Orinoquia.pdf
144. https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/MALARIA_2018.pdf#search=malaria%202018
145. Anexo1. Casos notificados de malaria complicada y no complicada por entidad territorial de procedencia, Colombia, Sivigila, Instituto Nacional de Salud, Colombia, 2018
146. <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/MALARIA%20SEMESTRE%20I%202019.pdf#search=malaria%202019>
147. <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/MALARIA%20PE%20VII%202020.pdf#search=malaria%202020>
148. Benellia G, Beie JC. Current vector control challenges in the fight against malaria. Acta Tropica. 2017; 174(91-96).

	Propuesta de Investigación C+DT+I	Código	FPI-11 v.01
		Página	1 de 44

149. World Health Organization. Guidelines for malaria vector control Organization WH, editor.; 2019.
150. Strode C, Donegan S, Garner P, Enayati AA, Hemingway J. The impact of pyrethroid resistance on the efficacy of insecticide-treated bed nets against African anopheline mosquitoes: systematic review and metaanalysis. *PLoS Med.* 2014; 11(3).
151. Beier JC, Keating J, Githure JI, Macdonald MB, Impoinvil DE, Novak RJ. Integrated vector management for malaria control. *Malaria J.* 2008; 7(Suppl 1).
152. D'Alessandro U, Olaleye B, Langerock P, Aikins MK, Thomson MC, et al. Mortality and morbidity from malaria in Gambian children. *Lancet.* 1995; 345(8948): p. 479-83.
153. Allan SA. Susceptibility of adult mosquitoes to insecticides in aqueous sucrose. *J Vector Ecol.* 2011;; p. 59-67.
154. Sulyok, Z., Fendel, R., Eder, B. *et al.* Protección heteróloga contra la malaria mediante un régimen simple de vacuna PfSPZ quimioatenuada en un ensayo aleatorizado. *Nat Commun* **12**, 2518 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22740-w>
155. Clyde, DF, McCarthy, VC, Miller, RM & Hornick, RB Especificidad de la protección del hombre inmunizado contra la malaria por *P. falciparum* inducida por esporozoitos. *Soy. J. Med. Sci.* **266** , 398-403 (1973).