



DIRECTRICES DE LA **OMS** sobre la malaria

13 de julio del 2021

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OPCSA REGIONAL PARA LAS Américas

El presente documento en formato PDF se ha generado a partir de las *Directrices de la OMS sobre la malaria* que se encuentran alojadas en la plataforma en línea MAGICapp: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6551>. Cada vez que se pongan al día contenidos en dicha plataforma, se podrá descargar una versión actualizada de las directrices en formato PDF del sitio web del Programa Mundial sobre Malaria para que se puedan consultar en los lugares no se disponga de conexión a Internet. Se advierte a los usuarios que es posible que los archivos PDF de las directrices que hayan podido descargar anteriormente estén obsoletos y que no contengan las recomendaciones más recientes. Para consultar la versión más actualizada de las Directrices, sírvase visitar el sitio web <https://www.who.int/es/teams/global-malaria-programme>.

WHO/UCN/GMP/2021.01 Rev.1

Contact

Programa Mundial sobre Malaria de la OMS
Avenue Appia 20, 1202 Ginebra, Suiza
gmpfeedback@who.int

<https://www.who.int/es/teams/global-malaria-programme>

Sponsors/Funders

La Fundación Bill y Melinda Gates, la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo, el Unitaid y la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional proporcionaron financiación para redactar y publicar las Directrices.

Disclaimer

Versión oficial en español de la obra original en inglés
WHO Guidelines for malaria, 13 July 2021
© Organización Mundial de la Salud, 2021
WHO/UCN/GMP/2021.01 Rev.1

Directrices de la OMS sobre la malaria, 13 de julio del 2021

OPS-W/CDE/VT/22-0015

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons ([CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Directrices de la OMS sobre la malaria, 13 de julio del 2021. Washington, DC: OPS; 2022.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros —como cuadros, figuras o imágenes—, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

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

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

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

Secciones

Resumen de las recomendaciones	6
1. SIGLAS Y ABREVIATURAS	19
2. RESUMEN.....	19
3. INTRODUCCIÓN	22
4. PREVENCIÓN	25
4.1 Control de vectores.....	25
4.1.1 Intervenciones para las que se recomienda un despliegue a gran escala	32
4.1.2 Combinación mosquiteros tratados con insecticida (MTI) y rociado residual intradomiciliario (RRI).....	47
4.1.3 Intervenciones complementarias	51
4.1.4 Otras consideraciones sobre el control de vectores	65
4.1.4.1 Situaciones especiales.....	65
4.1.4.2 Desafíos con respecto a la implementación.....	66
4.1.4.3 Seguimiento y evaluación del control de vectores	69
4.1.5 Necesidades de investigación.....	71
4.2 Quimioterapia preventiva y administración masiva de medicamentos	74
4.2.1 Tratamiento preventivo intermitente de la malaria durante el embarazo (TPIe)	75
4.2.2 Tratamiento preventivo intermitente de la malaria en lactantes (TPII).....	77
4.2.3 Quimioprevención estacional de la malaria (QEM).....	78
5. MANEJO DE CASOS.....	81
5.1 Diagnóstico de la malaria	81
5.2 Tratamiento de la malaria sin complicaciones	84
5.2.1 Tratamiento combinado basado en la artemisinina.....	85
5.2.2 Duración del tratamiento.....	89
5.2.3 Posología del tratamiento combinado basado en la artemisinina.....	90
5.2.4 Malaria por <i>P. falciparum</i> recurrente.....	94
5.2.5 Reducción de la transmisibilidad de las infecciones por <i>P. falciparum</i> tratadas en zonas con baja intensidad de transmisión....	95
5.3 Tratamiento de grupos de especial riesgo	97
5.3.1 Mujeres durante el embarazo y la lactancia	98
5.3.2 Lactantes y niños pequeños.....	101
5.3.3 Pacientes con coinfección por el HIV	103
5.3.4 Viajeros que no tienen inmunidad.....	104
5.3.5 Hiperparasitemia sin complicaciones.....	105
5.4 Tratamiento de la malaria sin complicaciones causada por <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> o <i>P. knowlesi</i>	106
5.5 Tratamiento de la malaria grave.....	116
5.5.1 Artesunato.....	120

5.5.2 Alternativas parenterales cuando no se dispone de artesunato.....	123
5.5.3 Opciones de tratamiento previo al traslado del paciente.....	126
5.6 Quimioprevención en grupos en riesgo especiales.....	129
5.7 Otras consideraciones en el tratamiento de la malaria.....	129
5.7.1 Manejo de los casos de malaria en situaciones especiales.....	129
5.7.2 Calidad de los medicamentos antimaláricos.....	130
5.7.3 Supervisión de la eficacia y seguridad de los medicamentos antimaláricos y de la resistencia.....	131
5.8 Adaptación nacional y aplicación.....	133
6. ELIMINACIÓN.....	136
7. VIGILANCIA.....	137
8. MÉTODOS.....	138
9. GLOSARIO.....	142
10. CONTRIBUYENTES E INTERESES.....	153
10.1 Directrices para control de vectores de la malaria.....	153
10.2 Directrices para el tratamiento de la malaria.....	157
Referencias.....	160
Anexo: todos los perfiles de la evidencia, ordenados por secciones.....	169

Resumen de las recomendaciones

1. SIGLAS Y ABREVIATURAS

2. RESUMEN

3. INTRODUCCIÓN

4. PREVENCIÓN

4.1 Control de vectores

4.1.1 Intervenciones para las que se recomienda un despliegue a gran escala

 Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia


Mosquiteros tratados con piretroides solamente (2019)

La OMS recomienda los mosquiteros tratados con insecticida de larga duración (MTILD) con piretroides solamente a los que ha otorgado la precalificación para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas con presencia de transmisión de la malaria.

Remark:

La OMS recomienda el uso de MTI a los que ha otorgado su precalificación para la protección de la población con riesgo de malaria, incluidas las zonas en las que se ha eliminado la malaria o se ha interrumpido su transmisión, pero persiste un riesgo de reintroducción.

Los MTI alcanzan su máxima eficacia allí donde los vectores principales de la malaria pican predominantemente por la noche, después de que las personas se han retirado a descansar dentro de sus mosquiteros. Los MTI pueden usarse tanto en interiores como al aire libre, dondequiera que puedan colgarse apropiadamente (aunque deben evitarse los mosquiteros colgados bajo la luz solar directa, ya que esta puede afectar la actividad insecticida).

 Recomendación débil , Moderada calidad de la evidencia

Mosquiteros con piretroide-PBO (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional para el despliegue de los mosquiteros con piretroide-PBO que disponen de su precalificación, en vez de los MTI que contienen piretroides solamente, para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas con presencia continua de transmisión de la malaria en las que el vector o vectores principales de la malaria muestran una resistencia a los piretroides que se considera: *a)* confirmada, *b)* de nivel intermedio y *c)* conferida (al menos en parte) por un mecanismo de resistencia basado en la monooxigenasa, según lo determinado por métodos ordinarios.

Recomendación de buena práctica clínica

Obtención y mantenimiento de una cobertura óptima con mosquiteros tratados con insecticida (MTI) para la prevención y control de la malaria (2019)

Para alcanzar y mantener una cobertura óptima de los MTI, la OMS recomienda que los países apliquen una distribución de mosquiteros gratuita masiva a través de campañas, combinadas con otros mecanismos de entrega localmente apropiados como la distribución continua mediante consultorios de atención prenatal y el Programa Ampliado de Inmunización (PAI).

Las personas a las que se entregan los MTI deben recibir un asesoramiento (a través de estrategias de comunicación adecuadas) para que continúen utilizándolos más allá de su duración prevista de tres años, sea cual sea el estado y la antigüedad del mosquitero, hasta que se disponga de otro para reemplazarlo.

Recomendación de buena práctica clínica

Manejo de los MTI viejos (2019)

La OMS recomienda que se recojan los MTI viejos tan solo en los lugares en los que existe una garantía de que: *a)* las comunidades no se quedan sin mosquiteros, es decir, se distribuyen MTI nuevos para reemplazar los viejos; y *b)* se ha aplicado un plan apropiado y sostenible para la eliminación segura del material recogido.

Si se recogen los MTI y sus empaques (bolsas y materiales de embalaje), la mejor opción para el desecho es la incineración a temperaturas altas. No deben quemarse al aire libre. Si no se dispone de instalaciones apropiadas para ello, deben quemarse lejos de las fuentes de agua y preferentemente en un suelo no permeable.

La OMS recomienda que se aconseje a las personas que reciben los MTI (a través de estrategias de comunicación apropiadas) que no desechen los mosquiteros en ninguna masa de agua, ya que el insecticida residual que queda en el mosquitero puede ser tóxico para los organismos acuáticos (especialmente los peces).

Recomendación fuerte , Baja calidad de la evidencia

Rociado residual intradomiciliario (2019)

La OMS recomienda el RRI con el empleo de un producto que cuente con su precalificación, para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas en las que hay transmisión de la malaria.

Remark:

El DDT, que no cuenta con la precalificación, puede usarse para el RRI si no se dispone de ninguna otra opción de igual eficacia y eficiencia, y si se emplea de acuerdo con lo establecido en el Convenio de Estocolmo sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes.

El RRI se considera una intervención apropiada en los lugares en los que:

- la mayor parte de la población de vectores se alimenta y descansa en interiores;
- los vectores son sensibles al insecticida que se está desplegando;
- las personas duermen principalmente en el interior de noche;
- el modelo de transmisión de la malaria permite que se pueda proteger a la población con una o dos rondas de RRI al año;
- la mayoría de las estructuras son apropiadas para el rociado; y
- las estructuras no están dispersas en una zona extensa, que haga que los costos del transporte y otras cuestiones logísticas sean altos.

Recomendación de buena práctica clínica

Acceso a MTI o RRI a niveles de cobertura óptimos (2019)

La OMS recomienda garantizar el acceso a un control de vectores eficaz usando MTI o RRI a niveles de cobertura óptimos en todos los grupos poblacionales con riesgo de malaria en la mayoría de los contextos epidemiológicos y ecológicos.

4.1.2 Combinación mosquiteros tratados con insecticida (MTI) y rociado residual intradomiciliario (RRI)

Recomendación débil en contra , Moderada calidad de la evidencia

Priorizar la cobertura óptima con MTI o con RRI antes que la combinación de ambos (2019)

La OMS recomienda no combinar los MTI con el RRI y dar prioridad a la distribución de los MTI o del RRI con una cobertura óptima y un alto grado de calidad, en vez de introducir una segunda intervención para compensar las deficiencias en la ejecución de la primera.

Remark:

En los entornos donde se ha alcanzado la cobertura óptima de MTI que se especifica en el plan estratégico, y los MTI siguen siendo eficaces, la aplicación adicional de un RRI puede tener poca utilidad para reducir la morbilidad y la mortalidad de la malaria. Dado las limitaciones de recursos existentes en todos los países donde la malaria es endémica, se recomienda que el esfuerzo se centre en la aplicación de buena calidad de los MTI o del RRI, en lugar de desplegar ambas medidas en la misma zona. Sin embargo, cabe contemplar la combinación de estas dos intervenciones para prevenir, mitigar o controlar la resistencia, si se dispone de recursos suficientes.

Recomendación de buena práctica clínica

No reducir las intervenciones en zonas con transmisión local de la malaria (2019)

En las zonas en las que existe transmisión local de la malaria (independientemente de los niveles de transmisión previos a la intervención y actuales), la OMS recomienda no reducir las intervenciones de control de vectores. Debe establecerse como objetivo garantizar el acceso continuo a un control efectivo de los vectores de la malaria a un nivel óptimo para todos los habitantes de estas zonas

4.1.3 Intervenciones complementarias

Recomendación débil , Baja calidad de la evidencia

Aplicación de larvicidas (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional sobre la aplicación de forma regular de insecticidas biológicos o químicos en las masas de agua (aplicación de larvicidas) para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas con transmisión activa de la enfermedad, como una intervención complementaria en zonas en donde se haya alcanzado una cobertura óptima con MTI o RRI, en donde los hábitats acuáticos sean pocos, fijos y localizables, y donde su aplicación sea factible y a la vez tenga una relación costo-efectividad favorable.

Remark:

Dado que la aplicación de larvicidas tan solo reduce la densidad de los vectores, no tiene el mismo potencial de impacto en la salud que tienen los MTI y el RRI (ambos reducen la longevidad del vector y proporcionan una protección frente a sus picaduras). En consecuencia, la aplicación de larvicidas no puede considerarse nunca un sustituto de los MTI o el RRI en las zonas con un riesgo importante de malaria, pero constituye una posible estrategia complementaria para el control de la malaria. En general, la aplicación de larvicidas será más eficaz en las zonas en las que los hábitats larvarios sean pocos, fijos y localizables, y es probable que sean menos factibles en zonas en las que los hábitats acuáticos sean abundantes, dispersos y variables.

Los siguientes entornos pueden ser los más apropiados para la aplicación de larvicidas como medida complementaria a utilizar juntamente con los MTI o el RRI:

- zonas urbanas: allí donde las zonas de reproducción sean relativamente pocas, fijas y localizables en relación con las viviendas (a las que se van a destinar los MTI o el RRI);
- regiones áridas: allí donde los hábitats larvarios puedan ser pocos y fijos durante gran parte del año.

Modificación de los hábitats larvarios o manipulación de los hábitats larvarios (2021)

No puede hacerse ninguna recomendación ya que la evidencia sobre la efectividad de una intervención específica de modificación del hábitat larvario o de manipulación del hábitat larvario para la prevención y el control de la malaria se considera insuficiente.

Peces larvívoros (2019)

No puede hacerse ninguna recomendación ya que no se encontró evidencia alguna sobre la efectividad de los peces larvívoros en la prevención y control de la malaria.

Recomendación débil en contra , Baja calidad de la evidencia

Repelentes tópicos (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional contraria al despliegue de repelentes tópicos para la prevención y el control de la malaria a nivel de comunidades, en las zonas con transmisión persistente de la malaria.

Remark:

Serán necesarios nuevos trabajos para investigar el posible valor para la salud pública de los repelentes tópicos para diferenciar los posibles efectos a nivel individual o de la comunidad. El análisis realizado hasta la fecha indica que no puede obtenerse ningún impacto significativo en la malaria cuando se despliega la intervención a nivel de la comunidad, debido a la necesidad de un alto grado de cumplimiento a nivel individual.

 Recomendación débil en contra , Baja calidad de la evidencia

Ropa tratada con insecticida (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional contraria al despliegue de la ropa tratada con insecticida para la prevención y el control de la malaria a nivel de la comunidad en las zonas con una transmisión persistente de la malaria; sin embargo, es posible que la ropa tratada con insecticida aporte un beneficio como intervención destinada a proporcionar una protección personal frente a la malaria en grupos de población específicos.

Remark:

A falta de mosquiteros tratados con insecticida, hay cierta evidencia que indica que la ropa tratada con insecticida puede reducir el riesgo de la infección de malaria en grupos de población específicos, como los refugiados y los militares; actualmente no está claro si los resultados son aplicables o no a la población general.

Repelentes nebulizables (2019)

No puede hacerse ninguna recomendación ya que la evidencia sobre la efectividad de los repelentes nebulizables para la prevención y el control de la malaria se consideró insuficiente.

 Recomendación débil en contra , Muy baja calidad de la evidencia

Rociado de espacios (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional contraria al uso del rociado de espacios para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas con transmisión persistente de la malaria; en su lugar debe darse prioridad al RRI o los MTI.

 Recomendación débil , Baja calidad de la evidencia 

Instalación de mallas en las casas (2021)

La OMS ha establecido una recomendación condicional favorable a la instalación de mallas en las viviendas para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos de zonas con transmisión persistente de la malaria.

Remark:

Esta recomendación aborda la instalación en las casas de mallas no tratadas en los espacios de ventanas, cielorrasos, puertas o aleros, y no incluye otras formas de bloquear puntos de acceso en las casas.

4.1.4 Otras consideraciones sobre el control de vectores

4.1.4.1 Situaciones especiales

4.1.4.2 Desafíos con respecto a la implementación

4.1.4.3 Seguimiento y evaluación del control de vectores

4.1.5 Necesidades de investigación

4.2 Quimioterapia preventiva y administración masiva de medicamentos

4.2.1 Tratamiento preventivo intermitente de la malaria durante el embarazo (TPIe)

 Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

En las zonas de África en las que la malaria es endémica, se proporciona un tratamiento preventivo intermitente con SP a todas las mujeres en su primer o segundo embarazo (TPIe-SP) como parte de la atención prenatal. La administración debe comenzar en el segundo trimestre y las dosis deben administrarse con un mínimo de 1 mes de separación entre ellas, con el objetivo de garantizar que se reciban al menos tres dosis.

4.2.2 Tratamiento preventivo intermitente de la malaria en lactantes (TPII)

 Recomendación fuerte

Tratamiento preventivo intermitente en lactantes (2015)

En las zonas de transmisión de la malaria moderada o alta de África, en las que SP continúa siendo eficaz, se administra a los lactantes (< 12 meses de edad) un tratamiento preventivo intermitente con SP (TPII-SP) cuando se aplican la segunda y la tercera ronda de vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) y de vacunación contra el sarampión.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

4.2.3 Quimioprevención estacional de la malaria (QEM)

 Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Quimioprevención estacional de la malaria (2015)

En las zonas con una transmisión de la malaria sumamente estacional de la subregión del Sahel de África, se aplica una quimioprevención estacional de la malaria (QEM) con la administración una vez al mes de amodiaquina + SP a todos los niños de edad < 6 años durante cada estación de transmisión.

5. MANEJO DE CASOS

5.1 Diagnóstico de la malaria

Recomandación de buena práctica clínica

Diagnóstico de la malaria (2015)

En todos los casos de sospecha de malaria debe realizarse una prueba parasitológica (microscopía o PDR) para confirmar el diagnóstico.

Tanto la microscopía como las PDR deben contar con el apoyo de un programa de garantía de la calidad.

5.2 Tratamiento de la malaria sin complicaciones

5.2.1 Tratamiento combinado basado en la artemisinina

 Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (2015)

Tratar a niños y adultos con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (excepto las embarazadas durante el primer trimestre) con uno de los siguientes TCA:

- arteméter + lumefantrina;
- artesunato + amodiaquina;
- artesunato + mefloquina;
- dihidroartemisinina + piperaquina;
- artesunato + sulfadoxina-pirimetamina (SP).
- artesunato + pironaridina (actualmente sin asignación de grado)*.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

Remark:

El empleo de artesunato-pironaridina está incluido en la lista de la OMS de medicamentos precalificados para la malaria, en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales y en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para los Niños. El medicamento ha recibido también una opinión científica favorable de la Agencia Europea de Medicamentos y ha obtenido un resultado favorable del examen realizado por el comité asesor de la OMS sobre la seguridad de los productos medicinales. Los países pueden contemplar la posibilidad de incluir este medicamento en sus directrices nacionales para el tratamiento de la malaria sobre la base del posicionamiento de la OMS respecto al uso de este fármaco, a la espera de la recomendación formal que se prevé para el 2021. El posicionamiento de la OMS se publicó en la nota informativa [The use of artesunate-pyronaridine for the treatment of uncomplicated malaria \[105\]](#) que aclara que artesunato-pironaridina puede considerarse un TCA seguro y eficaz para el tratamiento de la malaria sin complicaciones en adultos y niños de peso igual o superior a 5 kg en todas las zonas donde la malaria sea endémica.

5.2.2 Duración del tratamiento

 Recomendación fuerte

Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (2015)

Duración del tratamiento de TCA: Los esquemas de TCA deben proporcionar un tratamiento de 3 días con un derivado de artemisinina.

5.2.3 Posología del tratamiento combinado basado en la artemisinina

 Recomendación fuerte

Recomendación posológica modificada para el uso de dihidroartemisinina + piperaquina en niños pequeños (2015)

Los niños de un peso < 25 kg tratados con dihidroartemisinina + piperaquina deben recibir un mínimo de 2,5 mg/kg de pc al día de dihidroartemisinina y 20 mg/kg de pc al día de piperaquina diariamente durante 3 días.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

5.2.4 Malaria por *P. falciparum* recurrente

5.2.5 Reducción de la transmisibilidad de las infecciones por *P. falciparum* tratadas en zonas con baja intensidad de transmisión

 Recomendación fuerte , Baja calidad de la evidencia

Reducción de la transmisibilidad de las infecciones por *P. falciparum* tratadas (2015)

En zonas de baja transmisión, administrar una dosis única de 0,25 mg/kg de pc de primaquina con el TCA a los pacientes con malaria por *P. falciparum* (excepto las embarazadas, los lactantes de < 6 meses y las madres que amamantan a lactantes de < 6 meses) para reducir la transmisión. No se requiere realizar pruebas de G6PD.

5.3 Tratamiento de grupos de especial riesgo

5.3.1 Mujeres durante el embarazo y la lactancia

 Recomendación fuerte

Tratar a las embarazadas con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones durante el primer trimestre con 7 días de quinina + clindamicina.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

5.3.2 Lactantes y niños pequeños

 Recomendación fuerte

Lactantes de peso corporal inferior a 5 kg (2015)

Tratar a los lactantes de un peso < 5 kg que presentan malaria por *P. falciparum* sin complicaciones con el TCA a la misma dosis en mg/kg de pc que la prevista para los niños que pesan 5 kg.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

5.3.3 Pacientes con coinfección por el HIV

Recomendación de buena práctica clínica

Pacientes con coinfección por el VIH (2015)

Pacientes con coinfección por el VIH: En las personas que tienen una infección por el VIH/sida y al mismo tiempo malaria por *P. falciparum* sin complicaciones, debe evitarse el empleo de artesunato + SP si están siendo tratadas con cotrimoxazol y debe evitarse el uso de artesunato + amodiaquina si están siendo tratadas con efavirenz o con zidovudina.

5.3.4 Viajeros que no tienen inmunidad

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Viajeros que no tienen inmunidad (2015)

Tratar con TCA a los viajeros con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones que regresan a lugares en los que la enfermedad no es endémica.

5.3.5 Hiperparasitemia sin complicaciones

Recomendación de buena práctica clínica

Hiperparasitemia (2015)

Las personas con hiperparasitemia de *P. falciparum* tienen un mayor riesgo de presentar un fracaso terapéutico, malaria grave y muerte, y deben ser objeto de una vigilancia estricta, además de la administración de un TCA.

5.4 Tratamiento de la malaria sin complicaciones causada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*

Recomendación de buena práctica clínica

Etapa sanguínea de la infección (2015)

Si no se conoce con certeza la especie causante de la malaria, debe tratarse como una malaria sin complicaciones.

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Etapa sanguínea de la infección (2015)

En las zonas con infecciones sensibles a la cloroquina, se debe tratar a adultos y niños con malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin complicaciones con el empleo de un TCA (excepto en las embarazadas en el primer trimestre) o con cloroquina.

En las zonas donde se registran infecciones resistentes a la cloroquina, se debe tratar a adultos y niños con malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin complicaciones con el empleo de un TCA (excepto en las embarazadas en el primer trimestre).

Recomendación fuerte , Muy baja calidad de la evidencia

Etapa sanguínea de la infección (2015)

Tratar a las embarazadas en el primer trimestre con quinina si presentan una malaria por *P. vivax* resistente a la cloroquina.

Recomandación de buena práctica clínica

Etapa sanguínea de la infección (2015)

Debe usarse la determinación de la posible deficiencia de G6PD de los pacientes para orientar la administración de primaquina para prevenir la recaída.

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Etapa sanguínea de la infección (2015)

Prevenir la recaída, tratar la malaria por *P. vivax* o *P. ovale* en niños y adultos (excepto embarazadas, lactantes de < 6 meses, mujeres que amamantan a lactantes de < 6 meses, madres que amamantan a lactantes de mayor edad a menos que se sepa que no presentan una deficiencia de G6PD y personas con deficiencia de G6PD) con un esquema de 14 días de primaquina en todos los entornos de transmisión.

Recomendación débil , Muy baja calidad de la evidencia

Etapa sanguínea de la infección (2015)

En las personas con deficiencia de G6PD, debe contemplarse la posibilidad de prevenir las recaídas mediante la administración de primaquina base en dosis de 0,75 mg/kg de pc una vez a la semana durante 8 semanas, con una supervisión médica estricta para detectar una posible hemólisis inducida por este fármaco.

Recomandación de buena práctica clínica

Preventing relapse in *P. vivax* or *P. ovale* malaria (2015)

Cuando no se conoce si hay o no deficiencia de G6PD y no se dispone de análisis para ello, la decisión de prescribir primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios de agregar este fármaco.

Recomendación débil , Moderada calidad de la evidencia

Mujeres durante el embarazo y la lactancia: En las mujeres embarazadas o que amamantan, puede contemplarse la posibilidad de una quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que ha finalizado el parto y la lactancia materna, y luego, en función de que haya o no deficiencia de G6PD, puede realizarse un tratamiento con primaquina para prevenir una futura recaída.

5.5 Tratamiento de la malaria grave

5.5.1 Artesunato

 Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Tratamiento de la malaria grave (2015)

Tratar a adultos y niños con malaria grave (incluidos los lactantes, las embarazadas en todos los trimestres y las mujeres que amamantan) con artesunato intravenoso o intramuscular durante al menos 24 h y hasta que puedan tolerar la medicación oral. Una vez que el paciente ha recibido al menos 24 h de terapia parenteral y puede tolerar la administración oral, completar el tratamiento con 3 días de TCA.

 Recomendación fuerte

Tratamiento de la malaria grave (2015)

Los niños de un peso < 20 kg deben recibir una dosis de artesunato más alta (3 mg/kg de pc por dosis) que la de los niños mayores y los adultos (2,4 mg/kg de pc por dosis) para garantizar que se alcance una exposición al fármaco equivalente.

*Recomendación firme basada en la modelización farmacocinética y sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

5.5.2 Alternativas parenterales cuando no se dispone de artesunato

 Recomendación débil , Baja calidad de la evidencia

Alternativas parenterales en lugares donde no se dispone de artesunato (2015)

Si no se dispone de artesunato, debe emplearse arteméter con preferencia a la quinina para el tratamiento de niños y adultos con malaria grave.

5.5.3 Opciones de tratamiento previo al traslado del paciente

 Recomendación fuerte , Moderada calidad de la evidencia

En los lugares en los que no sea posible un tratamiento completo de la malaria grave, pero se disponga de inyecciones, deberá administrarse a los adultos y los niños una dosis única intramuscular de artesunato, y trasladarlos a un establecimiento de salud apropiado para la atención de salud posterior. En los lugares en los que no se disponga de artesunato intramuscular, se utilizará arteméter intramuscular o, si no se dispone de él, quinina intramuscular.

En los lugares en los que no se disponga de inyecciones intramusculares de artesunato, los niños < 6 años deben ser tratados con una única dosis rectal (10 mg/kg de pc) de artesunato y se les debe remitir de inmediato a un establecimiento de salud apropiado para la atención de salud posterior. No debe usarse artesunato rectal en los niños mayores ni en los adultos.

5.6 Quimioprevención en grupos en riesgo especiales

5.7 Otras consideraciones en el tratamiento de la malaria

5.7.1 Manejo de los casos de malaria en situaciones especiales

5.7.2 Calidad de los medicamentos antimaláricos

Recomendación de buena práctica clínica

Calidad de los medicamentos antimaláricos (2015)

Las autoridades farmacéuticas y regulatorias nacionales deben garantizar que los medicamentos antimaláricos proporcionados tanto en el sector público como en el sector privado tengan una calidad aceptable, mediante la reglamentación, la inspección y la exigencia del cumplimiento de la ley.

5.7.3 Supervisión de la eficacia y seguridad de los medicamentos antimaláricos y de la resistencia

Recomendación de buena práctica clínica

Seguimiento de la eficacia de los medicamentos antimaláricos (2015)

Todos los programas de control de la malaria deben realizar un seguimiento regular de la eficacia terapéutica de los medicamentos antimaláricos empleando los protocolos estandarizados de la OMS.

5.8 Adaptación nacional y aplicación

Recomendación de buena práctica clínica

Adaptación a nivel nacional y aplicación (2015)

La elección del TCA en un país o región debe depender de la eficacia, la seguridad y la adhesión óptimas.

Recomendación de buena práctica clínica

Adaptación a nivel nacional y aplicación (2015)

Los fármacos empleados en el TPIe, la QEM y el TPII) no deben usarse como componentes de los tratamientos de primera línea en el mismo país o región.

Recomendación de buena práctica clínica

Adaptación a nivel nacional y aplicación (2015)

Cuando sea posible, deberán usarse:

- combinaciones de dosis fijas en vez de formulaciones de un solo fármaco en comprimidos sueltos o en blísteres mixtos; y
- en niños pequeños y lactantes, formulaciones pediátricas, con una preferencia por las formulaciones sólidas (por ejemplo, comprimidos dispersables) en vez de las líquidas.

6. ELIMINACIÓN

7. VIGILANCIA

8. MÉTODOS

9. GLOSARIO

10. CONTRIBUYENTES E INTERESES

10.1 Directrices para control de vectores de la malaria

10.2 Directrices para el tratamiento de la malaria

1. SIGLAS Y ABREVIATURAS

CCC	comunicación para el cambio de comportamiento
DTP	difteria, tétanos y tosferina (vacuna)
ECA	ensayo controlado aleatorizado
G6PD	glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
GDG	el Grupo de Elaboración de las Directrices
GRADE	Clasificación de la evaluación, elaboración y análisis de recomendaciones (por la sigla en inglés de <i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>)
HRP2	proteína 2 rica en histidina
IC	intervalo de confianza
ISO	Organización Internacional de Normalización
MTILD	mosquitero tratado con insecticida de larga duración
MPAG	Grupo Asesor sobre Políticas para la Malaria (anteriormente Comité Consultivo sobre Políticas para la Malaria) (por su sigla en inglés)
MTI	mosquitero tratado con insecticida
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI	Programa Ampliado de Inmunización
PBO	butóxido de piperonilo

pc	peso corporal
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PDR	prueba diagnóstica rápida
PfHRP2	proteína 2 rica en histidina de <i>Plasmodium falciparum</i>
PICO	población, participantes o pacientes; intervención o indicador; comparador o control; resultado
QEM	quimioprevención estacional de la malaria
RPTI	revestimiento plástico tratado con insecticida
RR	riesgo relativo o razón de riesgos
SP	sulfadoxina-pirimetamina
SP + AQ	sulfadoxine-pyrimethamine + amodiaquine
SP + AS	sulfadoxina-pirimetamina + amodiaquina
SyE	seguimiento y evaluación
TCA	tratamiento combinado basado en la artemisinina
TIE	tasa de inoculación entomológica
TPIe	tratamiento preventivo intermitente en el embarazo
TPII	tratamiento preventivo intermitente en lactantes

2. RESUMEN

En estas *Directrices de la OMS sobre la malaria* unificadas se presentan todas las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) sobre la malaria. Dichas directrices son el resultado de una cuidadosa evaluación realizada con el empleo de métodos normalizados como parte de los [procesos normativos de la OMS](#) [1]. La OMS usa procesos estrictamente definidos para evaluar la calidad, la uniformidad y el carácter integral de la evidencia, que se emplean para determinar la firmeza de cada recomendación.

Las recomendaciones de la OMS sobre la malaria tienden a ser afirmaciones cortas y basadas en la evidencia. Generalmente se acompañan de declaraciones complementarias que hacen hincapié en consideraciones contextuales y de ejecución que pueden influir en la idoneidad y el impacto de una recomendación en diferentes entornos. Al distinguir claramente las recomendaciones de sus consideraciones contextuales asociadas se proporciona un cierto grado de flexibilidad a los responsables de las políticas nacionales a la hora de aprobar y adaptar estrategias que sean las más apropiadas para sus entornos.

Esta plataforma en línea y el PDF asociado ayudan a distinguir las recomendaciones formales de las declaraciones complementarias. El Programa Mundial sobre Malaria usará esta plataforma para producir “directrices vivas” que puedan actualizarse más rápidamente que los documentos impresos a medida que surja nueva evidencia. Las pestañas colocadas debajo de cada recomendación permiten a los usuarios acceder a la evidencia procedente de la investigación y a los marcos de evidencia para la toma de decisiones en los que se basa la recomendación. Hay también una pestaña de comentarios para que los usuarios puedan hacer de manera directa aportes en relación con cada intervención. La plataforma en línea incluye enlaces a otros recursos como los de orientación e información sobre la utilización estratégica de la información para impulsar el impacto; la vigilancia, el seguimiento y la evaluación; manuales operativos, manuales y marcos de referencia; y un glosario de términos y definiciones.

Directrices, recomendaciones y declaraciones de buenas prácticas de la OMS

Una directriz de la OMS es un documento elaborado por la OMS que contiene recomendaciones para la práctica clínica, la práctica de salud pública o la política de salud. Una recomendación informa al usuario final al que va destinada sobre lo que se puede o debe hacer en situaciones específicas para lograr los mejores resultados posibles en materia de salud, de forma individual o colectiva. Sirve de orientación para la elección entre diferentes intervenciones o medidas para asegurar un impacto positivo en la salud y en las consecuencias en cuanto al uso de recursos.

En algunos casos, se proporcionan declaraciones de buenas prácticas. Dichas declaraciones reflejan un consenso alcanzado en el Grupo de Elaboración de las Directrices (GDG, por su sigla en inglés) en cuanto a que los beneficios de atenerse a lo indicado en la declaración son sustanciales e inequívocos, por lo que no es necesario el respaldo de una revisión sistemática de la evidencia.

La finalidad principal de las presentes directrices de la OMS es brindar apoyo a los responsables de las políticas de los ministerios de salud y los gerentes de programas nacionales de control de la malaria en los países con endemias, para establecer políticas nacionales y

planes adaptados a su contexto local.

Vinculación con la precalificación de la OMS

Cuando una recomendación está vinculada con la introducción de una nueva herramienta o producto, hay un proceso paralelo del Equipo de Precalificación de la OMS para asegurarse de que los medios de diagnóstico, los medicamentos, las vacunas y los productos de control de vectores cumplan las normas mundiales de calidad, seguridad y eficacia, a fin de optimizar el uso de los recursos de salud y mejorar los resultados en materia de salud. El proceso de precalificación consta de una evaluación transparente, científicamente sólida, que incluye el examen de los expedientes, la verificación de la uniformidad o el análisis del buen funcionamiento, y visitas a los fabricantes. Esta información, junto con otros criterios de compra, es usada por los organismos de las Naciones Unidas y otros organismos responsables de compras para tomar decisiones de compra respecto a estos productos de salud. Este proceso paralelo tiene como finalidad que las recomendaciones estén vinculadas con productos precalificados y que los productos precalificados estén vinculados a una recomendación para su uso.

Utilización estratégica de la información para impulsar el impacto

Las recomendaciones fundamentadas en evidencia clara son un componente fundamental para brindar apoyo a la elaboración de planes estratégicos nacionales sobre la malaria; tienen por objeto comunicar “qué hacer”. Otro elemento fundamental es la utilización estratégica de los datos locales. Estos datos permiten obtener un conocimiento de la diversidad contextual dentro de cada país en el que la malaria es endémica. Los datos locales permiten conocer los diferentes tipos de entornos –o estratos– dentro de cada país. Este es un requisito previo esencial para determinar la combinación óptima de intervenciones y los mejores medios para aplicarlas en los diferentes estratos subnacionales.

El Programa Mundial sobre Malaria está colaborando con los países para fortalecer la generación y la utilización de la información local para la estratificación, la definición de combinaciones óptimas de intervenciones, y una asignación de prioridades racional, segura y ética en el uso de los recursos para potenciar al máximo el impacto. Los datos locales también son esenciales para determinar el impacto de las estrategias desplegadas, puesto que brindan oportunidades de perfeccionar en mayor medida las estrategias subnacionales y de aumentar el conocimiento mundial.

La OMS también elabora orientación sobre la ejecución como manuales operativos y de trabajo de campo que sirven de apoyo sobre la manera de llevar a la práctica las herramientas y estrategias recomendadas. Los manuales operativos y otras orientaciones incluyen información práctica para aumentar el acceso de la población destinataria a las intervenciones. Estos documentos se vincularán a estas directrices en una etapa posterior. El Programa Mundial sobre Malaria está trabajando para que esta orientación para la ejecución esté en consonancia con las recomendaciones de las *Directrices de la OMS sobre la malaria*. Sin embargo, en caso de incongruencias, las directrices deben ser el recurso de referencia para la toma de decisiones a nivel nacional. Los países pueden usar la orientación sobre la ejecución para definir la manera en la que se

aplicará de manera efectiva una recomendación; por ejemplo, el tratamiento preventivo intermitente para la malaria durante el embarazo podría aplicarse mediante la atención prenatal o la distribución en la comunidad. La finalidad de la orientación es facilitar la ejecución, no prescribir exactamente cómo debe hacerse.

Base de evidencia

Estas directrices se basan en la síntesis de la evidencia disponible acerca de los efectos que tienen sobre la salud las intervenciones, y en el grado de certeza de esa evidencia determinado con el método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La síntesis y la clasificación por grados de la evidencia sobre los efectos de las intervenciones sobre la salud, así como cualquier evidencia disponible sobre factores contextuales, se usan para elaborar un marco de evidencia para la toma de decisiones sobre cada recomendación [2]. El juicio sobre los diferentes factores dentro del marco de evidencia para la toma de decisiones (incluida la certeza de la evidencia) facilita la determinación de la solidez y el sentido de cada recomendación.

El aporte de los expertos es importante para la interpretación de la evidencia, y la elaboración de las orientaciones puede basarse en la opinión de expertos, en particular en áreas en las que la evidencia actualmente existente es débil, escasa o inexistente. Por ejemplo, las recomendaciones de control de vectores presentadas en las directrices se basan en una consideración de la evidencia proporcionada por ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y otros tipos de ensayos y estudios, así como en el conocimiento técnico y la experiencia del GDG y del Grupo de Revisión Externa involucrados en el proceso ordinario de formulación de directrices. En el apartado 8 sobre *Métodos* se presenta información detallada sobre la forma en la que se considera la evidencia. En el apartado 10 sobre *Contribuyentes e intereses* se presenta información detallada sobre las personas que han contribuido a la elaboración de las recomendaciones específicas.

Actualización de la orientación basada en la evidencia

La primera edición de estas directrices unificadas se publicó a principios del 2021 como una recopilación de las recomendaciones existentes. La primera actualización de las directrices se basó en la síntesis de la nueva evidencia que, de corresponder, condujo a actualizaciones de las recomendaciones existentes o a la formulación de otras nuevas.

Esta versión actualizada incorpora algunas modificaciones relativas a la orientación sobre el control de vectores en el apartado de prevención de la malaria. Se introdujeron los siguientes cambios:

- Tomando como base una revisión sistemática recientemente finalizada del impacto de la modificación o la manipulación de los hábitats larvarios en el control de la malaria, se determinó que la base de evidencia existente para cada una de estas dos intervenciones es insuficiente en la actualidad para hacer una recomendación. Se ha explicitado esta evaluación y la determinación de las lagunas existentes en la evidencia que requieren la generación de nuevos datos.
- Se formuló una recomendación condicional para la instalación

de pantallas o mallas en las casas basada en una revisión sistemática recientemente finalizada sobre las modificaciones de la vivienda.

- Se agregó información básica sobre la manera en que los mosquiteros tratados con insecticida (MTI) producen la protección tanto para los usuarios individuales como para la comunidad (usuarios y no usuarios de mosquiteros) allí donde se utilizan ampliamente. Esta información adicional se basó en un examen reciente de los estudios que han descrito los mecanismos biológicos a través de los cuales actúan los MTI, haciendo hincapié en el "efecto en la comunidad".
- Se actualizaron los apartados sobre el manejo de la resistencia a los insecticidas y la selección de insecticidas para que quedara más claro que no deben usarse datos de las pruebas de resistencia a los insecticidas para elegir entre diferentes productos piretroides.
- Se han agregado estimaciones sobre los recursos necesarios para las intervenciones recomendadas por la OMS a fin de sustentar los estudios de costos locales como primera medida para proporcionar cálculos de la relación costo-efectividad y orientar la elección de conjuntos de intervenciones.
- Se han actualizado los ámbitos en los que continúa habiendo lagunas en la evidencia y se necesita más investigación para sustentar nuevas modificaciones en la orientación sobre el control de los vectores de la malaria.

Los lectores deben tomar en cuenta la fecha de cada recomendación. Las revisiones de estas directrices se comunicarán a través del sitio web del Programa Mundial sobre Malaria y los canales habituales de difusión de la OMS. En adelante, estas directrices unificadas constituyen la referencia más actualizada y definitiva de orientación de la OMS sobre la malaria.

Difusión

Estas *Directrices de la OMS sobre la malaria* unificadas están disponibles en la plataforma en línea MAGICapp, vinculada al [sitio web de la OMS sobre la malaria](#). La versión original en inglés se traducirá a tres idiomas (árabe, español y francés). Toda la evidencia procedente de la investigación y las referencias están disponibles en la plataforma en la web y podrán descargarse, y la orientación pertinente para la aplicación práctica se vinculará a las recomendaciones. Cuando se actualicen las recomendaciones, se marcarán para indicarlo y siempre se mostrará la fecha de la actualización más reciente. Cada vez que haya una actualización, se podrá descargar una versión actualizada de las directrices en formato PDF del sitio web del Programa Mundial sobre Malaria para facilitar el acceso donde no se disponga de una conexión de Internet fiable. Los usuarios deben tener en cuenta que los PDF de las directrices descargados anteriormente pueden ser obsoletos y es posible que no contengan las recomendaciones más recientes.

La sede de la OMS colaborará estrechamente con sus oficinas regionales y sus oficinas en los países para garantizar la difusión amplia de las directrices a todos los países donde la malaria es endémica. También se las difundirá en las reuniones regionales,

subregionales y a nivel de país. Se brindará apoyo a los Estados Miembros para que adapten y apliquen estas directrices.

Comentarios

El Programa Mundial sobre Malaria agradece los comentarios, que

3. INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La malaria sigue causando niveles inaceptablemente altos de enfermedad y mortalidad, según se documenta en las ediciones sucesivas del *World malaria report* [3]. Según el informe más reciente, se estima que en el 2019 hubo 229 millones de casos y 409.000 muertes a nivel mundial. La malaria es una enfermedad prevenible y tratable, y la prioridad mundial es reducir la carga de enfermedad y de mortalidad, al tiempo que se mantiene la visión a largo plazo de lograr su erradicación. Presentamos aquí las Directrices de la OMS sobre la malaria elaboradas por el Programa Mundial sobre Malaria, de la OMS, como un recurso integral e inclusivo para el asesoramiento sobre la malaria.

En la Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016–2030 [4] se proporciona un marco general para orientar las iniciativas de control y eliminación de esta enfermedad. En esta estrategia, que fue aprobada por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo del 2015, se definen las metas, los hitos y los objetivos en el camino hacia un mundo sin malaria (cuadro 1). Las metas centran su atención en la necesidad tanto de reducir la morbilidad y mortalidad como de eliminar paulatinamente la malaria de los países que tuvieron transmisión de la enfermedad en el 2015. La estrategia técnica mundial constituye también un marco a través del cual pueden alcanzarse las metas (cuadro 1).

Cuadro 1. Metas, hitos y objetivos de la Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016–2030

OBJETIVOS	HITOS		METAS
	2020	2025	2030
1. Reducir las tasas de mortalidad por malaria en todo el mundo en comparación con las de 2015	Al menos un 40%	Al menos un 75%	Al menos un 90%
2. Reducir la incidencia de casos de malaria en todo el mundo en comparación con la de 2015	Al menos un 40%	Al menos un 75%	Al menos un 90%
3. Eliminar la malaria en los países en los que seguía habiendo transmisión de la enfermedad en 2015	Por lo menos 10 países	Por lo menos 20 países	Por lo menos 35 países
4. Prevenir el restablecimiento de la enfermedad en todos los países sin malaria	Restablecimiento evitado	Restablecimiento evitado	Restablecimiento evitado

En la *Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030* [4] se afirma que es esencial que los programas contra la malaria garanticen el acceso a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la malaria como parte de la cobertura universal de salud (figura 1, columna 1). La **cobertura universal de salud** significa que todas las personas y comunidades reciban los servicios de salud que necesiten sin sufrir dificultades económicas, lo que incluye toda la gama de servicios de salud esenciales, de calidad, desde la promoción de la salud hasta la prevención, el tratamiento, la rehabilitación y los cuidados paliativos. En el caso de la malaria, la OMS ha

pueden hacerse a través de la pestaña asociada con cada recomendación o por correo electrónico a gmpfeedback@who.int, para ayudar a establecer aquellas recomendaciones que puedan precisar una actualización o mayor elaboración.

recomendado una amplia variedad de intervenciones entre las que se encuentran las de control de vectores, quimioprevención y pruebas diagnósticas y tratamiento para reducir la transmisión y prevenir la morbilidad y la mortalidad. Un enfoque de cobertura universal de salud incluye asegurar la cobertura de las personas y las comunidades mediante la combinación apropiada de esas intervenciones, en función del contexto local, a fin de controlar, y en último término eliminar, la malaria.

Figura 1. Estrategia técnica mundial sobre la malaria 2016-2030: marco de referencia, pilares y elementos de apoyo



El principal objetivo de los programas nacionales contra la malaria es combinar una selección de estas intervenciones en conjuntos que se adapten para lograr un impacto sostenible y equitativo en un entorno dado. Para decidir el conjunto intervenciones y la asignación apropiada de recursos que permitirán alcanzar este objetivo y contribuirán a la cobertura universal de salud, los programas deben usar un proceso que combine el análisis del impacto y una buena relación costo-calidad con la participación y la discusión amplia con las partes interesadas. El proceso debe tener en cuenta los datos previos y actuales sobre la intensidad de la transmisión y la incidencia de la malaria; la vulnerabilidad contextual relacionada con el hospedero humano, los parásitos, los vectores y la cobertura pasada y presente de las intervenciones; la aceptabilidad; y la igualdad de acceso y uso (incluido el análisis de los obstáculos económicos y la forma de abordarlos). Cuando el objetivo es la eliminación, se emprende un proceso similar, aunque los tipos de intervenciones y el análisis de la relación costo-calidad serán diferentes de los que se dan en contextos con una carga elevada de la enfermedad.

Tras la reducción progresiva de la carga de malaria entre el 2000 y el 2015, el progreso se estancó. Para el 2017, el mundo no iba por buen camino para alcanzar los objetivos de reducción de la morbilidad y la mortalidad causadas por la malaria. En respuesta a ello, en el 2018 se puso en marcha un esfuerzo de revitalización llamado “*High burden to high impact*” (de la carga alta al impacto alto) [5]. Este enfoque se centra en la manera de regresar al rumbo previsto: obtención de la voluntad política necesaria para reducir la carga de la malaria; uso de la información estratégica para impulsar el impacto; elaboración de mejores orientaciones, políticas y estrategias; y mejora de la coordinación en el apoyo a las respuestas nacionales frente a la malaria. Aunque el impulso para articular estas actividades clave fue la necesidad de regresar al rumbo previsto para lograr las metas de mortalidad y de morbilidad establecidas en la *Estrategia técnica mundial sobre a la malaria 2016-2030*, estas actividades pueden aplicarse igualmente bien a todos los países donde la malaria es endémica y sirven para asegurar un progreso continuo hacia las metas de eliminación establecidas en esa estrategia.

Objetivos

Estas *Directrices de la OMS sobre la malaria* unificadas tienen como objetivo formular recomendaciones basadas en la evidencia más reciente en un único documento de referencia para apoyar a los países en sus esfuerzos por reducir y, en último término, eliminar la malaria. Los objetivos de las directrices son los siguientes:

- formular recomendaciones basadas en la evidencia y ajustadas a cada contexto sobre la selección apropiada (o selecciones apropiadas) para la prevención de la malaria (control de vectores y quimioterapias) y el manejo de casos (diagnóstico y tratamiento) en los diversos entornos de transmisión;
- brindar apoyo a la elaboración por parte los Estados Miembros de la OMS de políticas nacionales sobre la malaria basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento de los casos en los diversos entornos de transmisión;
- promover la utilización de los datos locales para sustentar la estratificación subnacional con objeto de potenciar al máximo el impacto obtenido con los recursos disponibles; y
- aportar información útil para la elección de los temas de investigación que permitan actualizar las directrices mediante la detección de las lagunas existentes en la evidencia que limitan la elaboración de orientaciones o debilitan las recomendaciones actuales.

Público destinatario

Los principales destinatarios de estas directrices son los responsables de las políticas de los ministerios de salud y los gestores de los programas nacionales contra la malaria de los países con endemidad. Las directrices pueden ser de interés también para los profesionales de la salud, los profesionales de servicios de salud ambiental, los organismos responsables de las compras, el sector privado y otros grupos de la sociedad civil. Las directrices pueden ser usadas también por los asociados, donantes y organismos de financiamiento del desarrollo internacional a fin de respaldar la toma

de decisiones sobre la asignación de recursos para intervenciones y compras de productos apropiados para el control de la malaria. Asimismo, las directrices tienen por objeto orientar a los investigadores, financiadores de la investigación e interesados en los resultados de la investigación para abordar las lagunas existentes en la evidencia que limitan la elaboración de orientaciones o debilitan las recomendaciones actuales.

Alcance

Las *Directrices de la OMS sobre la malaria* unificadas reúnen todas las recomendaciones relativas a la malaria, incluidas las de prevención con el uso de control de vectores y quimioterapia preventiva, el diagnóstico, el tratamiento y las estrategias destinadas a la eliminación. También contiene enlaces a otros recursos como los de orientación e información sobre la utilización estratégica de la información para impulsar el impacto; la vigilancia, el seguimiento y la evaluación; manuales operativos, manuales y marcos de referencia; y un glosario de términos y definiciones.

Las directrices proporcionan:

- recomendaciones basadas en la evidencia relativas a las herramientas, tecnologías y enfoques de control de vectores que están actualmente disponibles para la prevención y control de la malaria, y para los cuales hay evidencia suficiente sobre su eficacia para realizar revisiones sistemáticas. Las directrices tienen por objeto proporcionar un marco subyacente para el diseño de estrategias nacionales de control de vectores eficaces y basadas en la evidencia, y para su adaptación a las características epidemiológicas locales de la enfermedad y la bionomía de los vectores;
- recomendaciones basadas en la evidencia sobre el uso de fármacos antimaláricos como quimioterapia preventiva en las personas que viven en zonas donde la malaria es endémica y que tienen un riesgo de morbilidad y mortalidad por esta enfermedad; estos enfoques incluyen el tratamiento preventivo intermitente (TPI) en el embarazo (TPIe), el TPI en lactantes (TPII) y la quimioprevención estacional de la malaria (QEM);
- recomendaciones basadas en la evidencia sobre el tratamiento de la malaria sin complicaciones y de la malaria grave en todos los grupos etarios y situaciones, incluidos los niños pequeños y las embarazadas; y
- orientación sobre las estrategias para entornos de eliminación de la enfermedad (se están elaborando las recomendaciones).

No se presenta ninguna orientación respecto al uso de antimaláricos para prevenir la malaria en personas que viajen de zonas no endémicas a zonas en las que hay transmisión de malaria. Esto puede consultarse en la página de la OMS sobre [viajes internacionales y salud](#) [en inglés] [6].

Etiología

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal causada por la infección de los hematíes por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* que se transmiten a las personas a través de la picadura de hembras de mosquito *Anopheles* infectadas. Hay cuatro especies

de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*) que son las que producen con mayor frecuencia la infección en el ser humano. *P. falciparum* y *P. vivax* son las especies más prevalentes y *P. falciparum* es la más peligrosa. Hay una quinta especie, *P. knowlesi* (una especie de *Plasmodium* que infecta principalmente a primates no humanos) que se está observando cada vez más en personas que viven en las zonas boscosas de algunos países de Asia Sudoriental y las regiones del Pacífico Occidental y, en particular, en la isla de Borneo.

Transmisión de la malaria, adquisición de inmunidad y manifestaciones clínicas de la enfermedad

La intensidad de la transmisión depende de factores relacionados con el parásito, el vector, el hospedero humano y el entorno. La transmisión tiende a ser más intensa en lugares en los que los mosquitos tienen una vida más prolongada y en los que las hembras prefieren picar a personas en vez de a otros animales. La supervivencia y la longevidad de los mosquitos hembra tienen una importancia fundamental en la transmisión de la malaria, ya que el parásito de la malaria requiere en general un período de 7 a 10 días para desarrollarse dentro del mosquito hasta alcanzar una forma que sea infecciosa para las personas. La longevidad del mosquito hembra depende de factores genéticos intrínsecos, así como de factores ambientales como la temperatura y la humedad. El fuerte hábito de picar al ser humano que muestran las especies africanas de vectores es una de las razones de que aproximadamente el 90% de los casos de malaria del mundo se produzcan allí.

La intensidad de la transmisión se evalúa generalmente mediante la incidencia de casos o la prevalencia de la infección. La mayoría de los países disponen de información sobre la incidencia anual del parásito (número de nuevos casos de malaria confirmados parasitológicamente por 1000 habitantes por año) proporcionada por la vigilancia ordinaria o sobre la prevalencia del parásito basada en los resultados de las encuestas, que a menudo se realizan durante o justo después de períodos de máxima transmisión [7].

Las siguientes categorías de la intensidad de la transmisión son indicativas y se establecieron para proporcionar un marco de referencia adaptable en el que cada país pudiera realizar un ejercicio de estratificación para clasificar las unidades geográficas según la transmisión local de la malaria:

- Las zonas de transmisión alta se caracterizan por una incidencia anual del parásito de alrededor de 450 casos o más por 1000 habitantes y una tasa de prevalencia de *P. falciparum* de $\geq 35\%$.
- Las zonas de transmisión moderada tienen una incidencia anual del parásito de 250 a 450 casos por 1000 habitantes y una prevalencia de malaria por *P. falciparum*/*P. vivax* de 10 a 35%.
- Las zonas de transmisión baja tienen una incidencia anual del parásito de 100 a 250 casos por 1000 habitantes y una prevalencia de *P. falciparum*/*P. vivax* de 1 a 10%. Debe señalarse que la incidencia de casos o infecciones es una medida más útil en las zonas geográficas en las que la prevalencia es baja, dada la dificultad existente para medir con exactitud los niveles bajos de prevalencia [8].

- Las zonas de transmisión muy baja tienen una incidencia anual del parásito de < 100 casos por 1000 habitantes y una prevalencia de la malaria por *P. falciparum*/*P. vivax* que es > 0 pero $< 1\%$.

Puede calcularse la relación entre la incidencia del parásito, la prevalencia del parásito y el número de casos que son atendidos por semana en los establecimientos de salud por medio de modelos [9]. Las diferencias existentes entre una zona y otra en cuanto a la transmisión pueden deberse a características geográficas como la altitud, la temperatura, la humedad, el régimen de precipitaciones, la proximidad a masas de agua, el aprovechamiento de la tierra, las especies de vectores y su distribución, las características sociodemográficas, el acceso al tratamiento antimalárico y la cobertura con control de vectores. En la mayoría de las zonas endémicas, se observan perfiles estacionales de transmisión, con una transmisión alta durante parte del año. Tanto la intensidad como el momento de la transmisión son consideraciones importantes a tener en cuenta en el diseño de las estrategias de eliminación.

La manifestación de la enfermedad clínica depende en gran manera del nivel de base de la inmunidad protectora adquirida, que es consecuencia del modelo y la intensidad de la transmisión de la malaria en la zona de residencia del paciente. En las zonas de transmisión moderada a alta, se adquiere una inmunidad parcial frente a la enfermedad clínica y una reducción del riesgo de desarrollar una malaria grave en la primera infancia. El patrón de la inmunidad adquirida es similar en toda la subregión del Sahel, en donde la transmisión de la malaria es intensa tan solo durante los tres o cuatro meses de la temporada de lluvias y es baja en los demás períodos del año. En ambas situaciones, la enfermedad clínica se limita principalmente a los niños pequeños, que pueden presentar una densidad de parásitos elevada que puede progresar rápidamente hacia una malaria grave. En cambio, en estos entornos, los adolescentes y los adultos son parcialmente inmunes y presentan una enfermedad clínica con mucha menor frecuencia, aunque a menudo están infectados por una baja densidad de parásitos en sangre. La inmunidad se modifica en el embarazo y se pierde gradualmente, al menos en parte, cuando las personas se marchan de las zonas endémicas durante períodos de tiempo prolongados (por ejemplo, un año o más).

En las zonas de transmisión baja o muy baja, como las que se encuentran en gran parte de Asia, América Latina y otras zonas donde la malaria es endémica, la transmisión fluctúa ampliamente según la estación, el año y en distancias relativamente cortas. *P. vivax* es una causa importante de malaria en estas regiones. Esta transmisión generalmente baja retarda la adquisición de la inmunidad, de tal manera que tanto los adultos como los niños sufren una malaria clínica aguda, con un riesgo significativo de progresión a una malaria grave si no se les trata. Pueden producirse epidemias en estas zonas de transmisión baja o muy baja cuando la tasa de inoculación aumenta rápidamente debido a un incremento súbito de la capacidad vectorial. Las epidemias pueden dar lugar a una incidencia muy alta en todos los grupos etarios, que puede

superar la capacidad de los servicios de salud.

En las zonas de transmisión moderada o alta con una cobertura elevada sostenida de control de vectores y con acceso al tratamiento, la reducción de la exposición a la infección de malaria puede modificar la estructura poblacional de la inmunidad adquirida, que pasa a reflejar la observada en zonas de transmisión baja o muy baja, lo cual da lugar al correspondiente cambio de la epidemiología clínica de la enfermedad y a un riesgo creciente de epidemias si no se mantienen las medidas de control.

Información estratégica para adaptar la respuesta de los programas y la elección de las intervenciones a aplicar

A medida que mejora el control de la malaria, la transmisión y el riesgo de malaria pasan a ser cada vez más heterogéneos, tanto entre distintos países como dentro de cada país. Por lo tanto, un enfoque de "talla única" para abordar las decisiones de los programas respecto a la elección de las intervenciones pasa a ser ineficiente. La situación requiere una estratificación del país a diversos niveles subnacionales según el riesgo previo, presente y futuro de malaria, la estructura y funcionamiento del sistema de salud y otros factores contextuales. La estratificación proporciona una base racional para determinar los conjuntos de intervenciones específicas para un país con objeto de actuar sobre grupos de población específicos en los diferentes estratos subnacionales. Los datos locales son esenciales para completar la estratificación y para sustentar la elección de las combinaciones óptimas de intervenciones destinadas a potenciar al máximo el impacto obtenido. Teniendo en cuenta que las limitaciones de recursos restringen generalmente la aplicación de todas las intervenciones deseables en todas las zonas de riesgo de malaria, debe realizarse también un ejercicio de asignación de prioridades para asegurar que la asignación de los recursos optimice asimismo las combinaciones de intervenciones y el impacto alcanzado. Se presenta una orientación sobre estas actividades en el apartado 7: Vigilancia.

La elección de las intervenciones para cada estrato debe basarse en las recomendaciones de la OMS. Sin embargo, dadas las complejidades de la malaria, que hacen que cada programa deba tener en cuenta la heterogeneidad del riesgo y los contextos específicos a abordar, la orientación global no pretende constituir

una guía prescriptiva sobre lo que ha de hacerse en cada situación y no debe interpretarse en este sentido. Estas directrices señalan un cambio de paradigma hacia un enfoque de solución de problemas usando los datos locales para formular recomendaciones que sean pertinentes a nivel del país y se basen en el contexto local, y definiendo conjuntos de intervenciones que sean específicas para cada estrato y optimicen el impacto y se prioricen con vistas a la asignación de los recursos. Este cambio se aleja de las recomendaciones excesivamente prescriptivas y diferenciará claramente las recomendaciones basadas en la evidencia de las consideraciones contextuales. Las consideraciones contextuales a nivel nacional y subnacional serán útiles para sustentar la forma en la que deben aplicarse las recomendaciones y las estrategias que pueden aumentar el acceso para la población destinataria.

La estratificación exacta de la intensidad de la transmisión de la malaria es esencial para dirigir de manera eficaz las intervenciones. A medida que los países progresan hacia la eliminación de la malaria, se requiere un mapeo a una escala más pequeña, y la estratificación debe ser más específica, en lo posible a nivel de localidades o áreas de servicio de los establecimientos de salud [10][11]. Según se reduce paulatinamente la intensidad de la transmisión, la estratificación tiene que pasar a incluir la vulnerabilidad y receptividad a la malaria, es decir, el riesgo de importación de casos de malaria y el potencial inherente del ecosistema vector-ser humano para transmitir la malaria.

Conclusión

En síntesis, estas directrices proporcionan un marco dentro del cual los programas nacionales contra la malaria y sus asociados para la aplicación pueden aprobar y adaptar las recomendaciones para el uso. Los datos de vigilancia de buena calidad pueden ser útiles también para este proceso al proporcionar la información local granular que es necesaria para fundamentar y evaluar las decisiones del programa nacional (véase el apartado 7: Vigilancia). Allí donde se llega a los límites del conocimiento actual, resulta especialmente importante asegurar que se preste la atención adecuada a los procesos de seguimiento y evaluación. La información generada puede utilizarse luego para actualizar las orientaciones.

4. PREVENCIÓN

Casi la mitad de la población mundial corre el riesgo de padecer malaria. En las zonas con una transmisión alta de la malaria, los niños pequeños y las embarazadas son especialmente vulnerables a esta infección que puede tener un desenlace mortal. Desde el 2000, la ampliación del acceso a las herramientas y estrategias de prevención

de la malaria recomendadas por la OMS (incluido el control efectivo de los vectores y el uso de quimioterapias preventivas) ha tenido un gran impacto en la reducción de la carga mundial de esta enfermedad.

4.1 Control de vectores

Antecedentes

Las directrices comienzan formulando algunas recomendaciones

generales sobre el control de vectores de la malaria, seguido de recomendaciones más específicas sobre intervenciones concretas y declaraciones de buenas prácticas sobre su despliegue. Las intervenciones se dividen en dos categorías: las recomendadas para un despliegue a gran escala y las recomendadas para un uso complementario. Las intervenciones que se recomiendan para el despliegue a gran escala son aquellas con una utilidad demostrada en salud pública, es decir, las intervenciones para las que se ha demostrado una eficacia protectora para reducir o prevenir la infección o la enfermedad en el ser humano a nivel de la comunidad y, en el caso de los mosquiteros tratados con insecticida (MTI), a nivel individual y que son ampliamente aplicables en grupos de población con riesgo de malaria en la mayoría de entornos epidemiológicos y ecológicos. Las intervenciones complementarias son las que son objeto de recomendaciones condicionales y pueden ser aplicables en grupos de población, situaciones o contextos específicos. Entre ellas se encuentran las medidas de protección personal que tienen un modo de empleo principal en la protección de usuarios individuales, aunque podrían tener también un cierto impacto, todavía no demostrado, cuando se despliegan a nivel de la comunidad.

Vectores de la malaria: comportamiento y distribución

La malaria se transmite a través de las picaduras del mosquito *Anopheles* hembra infeccioso. Hay más de 400 especies diferentes de mosquitos *Anopheles*, 40 de las cuales son vectores importantes de la malaria. El mosquito *Anopheles* pone sus huevos en el agua. Los huevos eclosionan y producen larvas, que experimentan varias mudas antes de finalizar la fase de pupa en forma de mosquito adulto. Diferentes especies de mosquito *Anopheles* tienen sus propios hábitats acuáticos preferidos; por ejemplo, algunas especies prefieren las colecciones pequeñas, de poca profundidad, de agua dulce como charcos y agua estancada en huellas de pezuñas de animales, mientras que otras prefieren las masas de agua grandes y abiertas como lagos, pantanos y plantaciones de arroz.

Inmediatamente después de su aparición a partir de la fase de pupa, los mosquitos permanecen en la superficie del agua hasta que las alas se hayan endurecido y expandido por completo. Después de una alimentación inicial de néctar de plantas, los mosquitos hembra buscan alimentarse de sangre, ya que necesitan proteínas para el desarrollo de los huevos. En la mayoría de las especies de *Anopheles* las hembras se alimentan picando a animales de sangre caliente, generalmente mamíferos. Las diferentes especies de mosquitos muestran distintas preferencias por alimentarse de la sangre de animales (zoofilia) o del ser humano (antropofilia); sin embargo, estas preferencias no son absolutas, y las hembras pueden alimentarse de sangre de hospederos no preferidos cuando los hay en la zona. La alimentación a base de sangre puede producirse dentro de las viviendas humanas (endofagia) o al aire libre (exofagia), según cuál sea la especie de mosquito. Se ha involucrado a varios factores en la atracción de los mosquitos hembra hacia un hospedero, incluido el dióxido de carbono espirado, el ácido láctico, el olor del

hospedero, el calor y la humedad. Diferentes individuos hospederos pueden resultar más o menos atractivos que otros individuos de la misma especie.

El mosquito *Anopheles* hembra se alimenta predominantemente de noche, aunque hay algunas especies que pueden picar durante el día en entornos muy sombreados y otras muestran una actividad máxima de picaduras a primera hora de la noche o de la mañana. La interacción entre el período máximo de picaduras del vector *Anopheles* y la actividad y los patrones del sueño del hospedero humano tiene consecuencias importantes para la transmisión de la malaria y la elección de las intervenciones apropiadas de control de vectores.

Después de ingerir la sangre, los mosquitos hembra permanecen en reposo para digerirla y para la maduración de los huevos. Los mosquitos hembra pueden estar en reposo en el interior (endofilia) o al aire libre (exofilia), y ello depende tanto de las preferencias innatas de la especie como de la disponibilidad de lugares adecuados para el reposo en el entorno local. La elección del lugar de reposo de los mosquitos tras alimentarse también tiene consecuencias importantes para la elección de las intervenciones de control.

Es importante señalar que, si bien una especie concreta de *Anopheles* presentará de manera característica ciertos comportamientos de picadura y de reposo, estos no son absolutos; hay grupos e individuos que pueden presentar comportamientos diferentes que dependen de una combinación de factores genéticos intrínsecos, de la disponibilidad de los hospederos preferidos y de la existencia de lugares de reposo apropiados. Los factores ambientales y climáticos, como el régimen de precipitaciones, la luz de la luna, la velocidad del viento, etc., así como el despliegue de intervenciones de control de vectores, pueden influir en los comportamientos de picadura y reposo. Por ejemplo, el *Anopheles gambiae* s.s., vector de la malaria africana sumamente eficiente, se considera en general un vector que se alimenta del ser humano, pica en interiores y reposa en interiores, pero también puede mostrar tendencias más zoofílicas y exofágicas. *Anopheles arabiensis* es una especie que muestra generalmente hábitos de picadura y reposo al aire libre, pero que puede mostrar también tendencias a la picadura y el reposo en interiores según la disponibilidad de hospederos alternativos.

La identificación exacta de la especie es crucial para todos los estudios y actividades de vigilancia sobre el terreno de la población de vectores. Muchos de los vectores pertenecen a complejos de especies y requieren análisis moleculares avanzados para la identificación de las especies, para lo cual son necesarios los recursos de laboratorio apropiados. Sin una identificación exacta de la especie, los datos obtenidos sobre el comportamiento, la distribución y la tasa de infección tendrán una utilidad limitada para la toma de decisiones en los programas de control.

Antecedentes y justificación del control de vectores

El papel de los artrópodos en la transmisión de las enfermedades a los seres humanos se estableció a finales del siglo XIX y comienzos

del XX. Dado que no siempre se disponía de vacunas o medicamentos eficaces para la prevención o el tratamiento de estas enfermedades, el control de la transmisión tenía que depender a menudo principalmente del control del vector. Las actividades iniciales de control de vectores consistieron en el examen de las viviendas para su detección, el uso de mosquiteros, el drenaje o relleno de zonas pantanosas y otras masas de agua usadas por los insectos para reproducirse y la aplicación de aceite o verde de París en los lugares de reproducción. Tras el descubrimiento de las propiedades insecticidas del diclorodifeniltricloroetano (DDT) en la década de 1940 y el posterior descubrimiento de otros insecticidas, el centro de interés en el control del vector de la malaria pasó a ser el despliegue del uso de insecticidas dirigidos contra los mosquitos vectores tanto en su fase larvaria como en su forma adulta.

Actualmente está bien establecido que los programas eficaces de control de vectores pueden tener una contribución importante para impulsar el desarrollo humano y económico. Además de los beneficios directos para la salud, la reducción de las enfermedades transmitidas por vectores permite alcanzar una mayor productividad y crecimiento, reduce la pobreza de los hogares, aumenta la equidad y el empoderamiento de las mujeres y fortalece los sistemas de salud [12]. A pesar de la evidencia clara existente que respalda ampliamente las medidas destinadas al control de los vectores, el conjunto de las enfermedades importantes transmitidas por vectores supone todavía alrededor de un 17% de la carga mundial calculada de las enfermedades transmisibles y se cobra más de 700.000 vidas cada año [13]. Reconociendo el gran potencial que tiene potenciar los esfuerzos realizados en este campo, la OMS lideró la elaboración de la [Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030](#) [13], que se describe en el apartado siguiente.

El control de la malaria, a diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de las demás enfermedades transmitidas por vectores, registró un importante aumento de los recursos económicos entre el 2000 y alrededor del 2010 que condujo a una reducción significativa de la carga mundial. Sin embargo, desde el 2010, el financiamiento total de la malaria se ha estancado en gran parte. Por otro lado, la brecha de financiamiento entre la cantidad invertida y la necesidad de recursos ha seguido ampliándose de manera importante en los últimos años, en gran medida como resultado del crecimiento demográfico y de la necesidad de pasar a utilizar herramientas más costosas. Esta brecha aumentó de 1300 millones de dólares en el 2017 a 2300 millones en el 2018 y a 2600 millones en el 2019 [3].

Entre el 2000 y el 2015, la prevalencia de la infección por *Plasmodium falciparum* en las zonas endémicas de África se redujo a la mitad y la incidencia de la enfermedad clínica disminuyó en un 40% [14]. Se estima que las intervenciones de control de la malaria evitaron unos 663 millones de casos clínicos en África (intervalo de credibilidad [IC] 542–753 millones), siendo los mosquiteros tratados con insecticida (MTI) el factor que contribuyó a ello en mayor medida (68% de los casos evitados). El rociado residual

intradomiciliario (RRI) aportó un 13% (11%-16%), con una mayor contribución proporcional en los lugares en los que la cobertura de la intervención fue elevada [14].

Respuesta mundial de control de vectores 2017-2030

La perspectiva de la OMS y la comunidad más amplia de personas involucradas en las enfermedades infecciosas es la de un mundo en el que no haya sufrimiento humano motivado por enfermedades transmitidas por vectores. En el 2017, la Asamblea Mundial de la Salud recibió con satisfacción la [Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030](#) [13] y aprobó una resolución para promover un método integrado de control de las enfermedades transmitidas por vectores. Este enfoque se basa en el concepto del manejo integrado de vectores, pero con un énfasis renovado en la mejora de la capacidad humana, el fortalecimiento de las infraestructuras y los sistemas, la mejora de la vigilancia y una mejor coordinación y acción integrada de los diversos sectores y enfermedades.

El objetivo final de la [Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030](#) es reducir la carga y la amenaza que suponen las enfermedades transmitidas por vectores mediante el control de estos de una forma eficaz adaptada a las circunstancias locales y sostenible, de manera plenamente coherente con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3.3 de acabar con las epidemias de malaria al llegar al año 2030. Las metas del 2030 son: reducir la mortalidad debida a las enfermedades transmitidas por vectores a nivel mundial en al menos un 75% (respecto al 2016); reducir la incidencia de casos debidos a enfermedades transmitidas por vectores a nivel mundial en al menos un 60% (respecto al 2016); y prevenir las epidemias de enfermedades transmitidas por vectores en todos los países. Se han detallado también las actividades prioritarias nacionales y regionales y las metas preliminares asociadas correspondientes al período 2017-2022.

Las actividades prioritarias planteadas en la [Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030](#) se clasifican en cuatro pilares, que se apoyan en dos fundamentos básicos:

Pilares para la acción:

- Fortalecer las acciones y la colaboración intersectoriales e intrasectoriales.
- Fomentar la participación y movilizar a las comunidades.
- Mejorar la vigilancia de vectores, el seguimiento y la evaluación de las intervenciones.
- Ampliar a mayor escala e integrar las herramientas y los enfoques utilizados.

Fundamentos:

- Mejorar la capacidad de control de vectores y los medios para ello.
- Aumentar la investigación aplicada y básica, así como la innovación.

Un control eficaz y sostenible de los vectores solamente puede alcanzarse si se dispone de recursos humanos suficientes, de una infraestructura que lo permita y de un sistema de salud con un buen funcionamiento. Los programas nacionales deben llevar a cabo una evaluación de las necesidades de control de vectores en todos los sectores involucrados [15] para ayudar a evaluar la capacidad actual, definir la capacidad requerida para realizar las actividades propuestas, identificar las oportunidades para mejorar la eficiencia en la aplicación del control de vectores y orientar la movilización de recursos para ejecutar el plan estratégico nacional.

En algunos entornos, las intervenciones de control de vectores tienen el potencial de reducir la transmisión y la carga de más de una enfermedad. Como ejemplos cabe citar el despliegue de MTI contra la malaria y la filariasis linfática (en entornos en los que el vector principal es el mosquito *Anopheles*), contra la malaria y la leishmaniasis en India, y el control larvario de los vectores de la malaria y el dengue en ciudades con hábitats específicos de los vectores. Con la invasión recientemente documentada de *Anopheles stephensi* en el Cuerno de África, la vigilancia y control integrados de este vector junto con los de *Aedes* brindan una clara oportunidad para la aplicación de la *Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030*. Otros enfoques eficaces frente a los mosquitos *Aedes* spp. tienen generalmente un potencial de influir en el dengue, el chikunguña, la enfermedad por el virus del Zika y posiblemente la fiebre amarilla, allí donde hay un solapamiento de sus vectores y distribuciones.

Prevención, mitigación y manejo de resistencia a los insecticidas

La resistencia generalizada y creciente a los insecticidas constituye una amenaza para un control eficaz de los vectores de la malaria. Es probable que la falta de mitigación y manejo de la resistencia a los insecticidas dé lugar a un aumento de la carga de la enfermedad, que podría revertir algunos de los avances sustanciales realizados en el control de la malaria durante el último decenio.

La OMS mantiene una [base de datos mundial](#) de la resistencia a los insecticidas y una herramienta de mapeo en línea que integran la información sobre la sensibilidad a los insecticidas de los mosquitos *Anopheles* en los países donde la malaria es endémica [16]. Los datos más recientes han revelado que casi un 90% de los países en los que la malaria es endémica y hay una notificación de la resistencia a insecticidas han detectado una resistencia de sus vectores a como mínimo una clase de insecticida. A nivel mundial, la resistencia a los piretroides es generalizada, habiéndose detectado en al menos un vector de la malaria en el 70% de los lugares para los que se dispuso de datos. La resistencia a los organoclorados se notificó en el 63% de los lugares. La resistencia a los carbamatos y los organofosforados tuvo una menor prevalencia, y se detectó en el 32% y el 35% de los lugares que notificaron los datos de seguimiento, respectivamente [3].

Hasta la fecha, no hay indicios de un fallo operativo de los programas de control de vectores como resultado directo del aumento de la frecuencia de la resistencia a los

piretroides [17][18]. Sin embargo, teniendo en cuenta la experiencia previa, es probable que con el tiempo se acabe produciendo un fallo operativo si no se diseñan y aplican estrategias eficaces de manejo de la resistencia a los insecticidas (MRI). Lo ideal es que tales estrategias se apliquen de forma temprana para prevenir la propagación y el aumento de intensidad de la resistencia. Los conceptos generales que rigen estas estrategias de manejo de la resistencia se describieron en el [Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors](#) en el 2012 [19].

Puede consultarse orientación sobre el seguimiento de la resistencia a los insecticidas, la interpretación de los resultados de las pruebas y las consecuencias para la toma de decisiones en los [Procedimientos de las pruebas para la vigilancia de la resistencia a los insecticidas en los mosquitos vectores del paludismo](#) [20] y en la [Estructura general de un plan nacional de monitoreo y manejo de la resistencia a insecticidas en vectores del paludismo](#) [21]. A la hora de decidir si son necesarios ajustes del plan estratégico nacional contra la malaria en una determinada zona, deben tenerse en cuenta como mínimo los siguientes factores en ese lugar:

- niveles actuales y previos de transmisión;
- intervenciones actuales y previas aplicadas, incluida su cobertura, uso y duración de la eficacia;
- perfil de resistencia a los insecticidas de las principales especies de vectores (incluida la intensidad de la resistencia y los mecanismos de resistencia); y
- otro tipo de información entomológica, como distribución, abundancia y otros datos bionómicos de las especies que actúan como vectores.

La sensibilidad de los mosquitos a los insecticidas y la determinación de la presencia, intensidad y mecanismos de resistencia específicos de cada especie en la población de vectores pueden usarse para orientar la elección de los productos insecticidas que es más apropiado desplegar. En general, si los mosquitos resultan ser resistentes a un insecticida, deben desplegarse insecticidas con un modo de acción diferente. Sin embargo, se han descrito casos en los que los mosquitos tienen diferencias de sensibilidad a los distintos insecticidas de una misma clase, y han surgido dudas acerca del nivel de resistencia cruzada existente entre los distintos piretroides [19]. El Fondo Mundial encargó recientemente un examen de la interpretación de las pruebas de resistencia a los insecticidas cuando se seleccionan estos productos [22]. En esta revisión se pretendía responder a la siguiente pregunta: en las zonas en las que haya resistencia a piretroides, pero los mosquitos de la misma población difieran en su sensibilidad a diferentes piretroides, ¿deben considerar los programas la elección de un piretroide en vez de otros para el manejo de la resistencia a los insecticidas? Según lo indicado por una revisión de la evidencia derivada de datos moleculares, analíticos y de estudios de campo, los autores llegaron a la conclusión de que las diferencias de mortalidad de los mosquitos adultos en las pruebas de resistencia a los insecticidas piretroides

no son indicativas de una diferencia real o de trascendencia práctica en el posible rendimiento de los piretroides de uso frecuente actual (deltametrina, permetrina, α -cipermetrina y λ -cialotrina). En consecuencia, el paso de un piretroide a otro insecticida de esta misma clase (para mejorar la eficacia de la intervención) no debe usarse como forma de manejo de la resistencia a los insecticidas. Este resultado respalda la posición previa y actual de la OMS al respecto. Dado que la resistencia a los piretroides es generalizada en los mosquitos, la OMS fomenta el desarrollo y la evaluación continua de los mosquiteros tratados con otros insecticidas alternativos [23].

Los principios técnicos fundamentales para abordar la resistencia a los insecticidas son los siguientes:

- Los insecticidas deben desplegarse con precaución y tras una deliberación cuidadosa, con objeto de reducir una presión selectiva innecesaria y aumentar al máximo su impacto en la enfermedad. Los programas nacionales contra la malaria deben considerar si están usando los insecticidas de forma sensata, cuidadosa y discriminada, y si se obtiene un beneficio epidemiológico claro.
- Los programas de control de vectores deben evitar usar una única clase de insecticida en todas partes y a lo largo de años consecutivos. Siempre que sea posible, los programas de control de vectores deben diversificar y usar también sustancias no piretroides para preservar la eficacia de estos. Aunque los piretroides seguirán usándose a corto plazo para los MTI, en general no deben desplegarse para el RRI en zonas con este tipo de mosquiteros con piretroides, ni solos ni en combinación con insecticidas de otras clases.
- Los principios y métodos del MRI deben incorporarse en todos los programas de control de vectores, no como una opción sino como un componente central del diseño de los programas.
- Los programas nacionales contra la malaria deben involucrarse en el sector agropecuario para coordinar el uso de insecticidas, con la finalidad de evitar el uso de las mismas clases de insecticida para la protección de cultivos y para la salud pública en la misma zona geográfica.
- El seguimiento regular de la resistencia a los insecticidas es esencial para sustentar la elección y el despliegue de los insecticidas.
- Los costos adicionales de desplegar nuevas herramientas de control de vectores como parte de una respuesta integral de MRI deben estar a la altura del posible impacto de salud pública a largo plazo. Allí donde sea factible una evaluación económica formal, se recomienda investigar los probables costos incrementales y la efectividad de los enfoques de MRI en comparación con las demás opciones viables, en un determinado contexto.

Enfoques

Históricamente, la forma más frecuente en la que se han desplegado los insecticidas para el control de los vectores de la

malaria ha sido la de un “uso secuencial”. Básicamente, se trata de utilizar una única clase de insecticida de forma continua o repetida hasta que la resistencia la haya tornado menos eficaz o ineficaz, después de lo cual se cambia a un insecticida con un mecanismo de acción diferente para el que no haya resistencia (o estas sean menores). En teoría, esto puede permitir volver de nuevo, al cabo del tiempo, a la clase de insecticida inicial, si la resistencia se reduce hasta el punto de que deje de ser detectable en los análisis biológicos.

El sector agrícola ha tenido cierto éxito en el control de la resistencia con el empleo de insecticidas diferentes en distintos lugares y momentos. Se han propuesto enfoques similares destinados a prevenir o retrasar la diseminación y el aumento de la resistencia eliminando la presión selectiva o causando la muerte de los mosquitos resistentes. Sin embargo, no hay evidencia empírica alguna que indique el éxito de estas estrategias para el control de los vectores de la malaria, que es probable que dependa de la genética, el comportamiento y la dinámica poblacional de los mosquitos, y de la naturaleza química de los insecticidas y su formulación. Entre estas estrategias se encuentran las asociaciones de insecticidas, el rociado en mosaico, las rotaciones de insecticidas y el despliegue de múltiples intervenciones de forma combinada.

- Las mezclas son formulaciones conjuntas que combinan dos o más insecticidas de mecanismos de acción diferentes. Se utilizan ampliamente como tratamientos farmacológicos en la terapia combinada en formulaciones conjuntas. El despliegue eficaz de una mezcla de insecticidas requiere que la presencia de resistencia a cada uno de los insecticidas que la forman sea rara, de tal manera que todo mosquito que sobreviva a la exposición a uno de los insecticidas tenga una probabilidad elevada de ser destruido por el otro u otros insecticidas presentes. Lo ideal es que todos los insecticidas incluidos en la mezcla tengan una vida residual similar y mantengan la biodisponibilidad a lo largo del tiempo; en la práctica, esto es difícil de lograr, en especial para los productos de control de vectores que se pretende que duren varios años, como los de los mosquiteros tratados con insecticida de larga duración (MTILD). Se ha desarrollado un mosquitero tratado con insecticida que contiene un insecticida piretroide y un insecticida pirrólico y otro que contiene un piretroide y un simulador hormonal juvenil, que han obtenido la [precalificación](#) de la OMS [24]. La OMS solicitará datos sobre el impacto epidemiológico de estos productos que le permitan realizar una determinación de su valor para la salud pública y formular una recomendación. La OMS ha otorgado recientemente una precalificación a una asociación de un insecticida piretroide y un insecticida neonicotinoide para el RRI.
- Las rotaciones consisten en un cambio entre distintos insecticidas con mecanismos de acción diferentes a intervalos de tiempo preestablecidos, con independencia de la frecuencia de la resistencia. La teoría subyacente es que la frecuencia de la resistencia disminuirá (o como mínimo no

umentará) durante el período en el que no haya un despliegue de insecticidas con un determinado modo de acción.

- Los mosaicos consisten en el despliegue de insecticidas con mecanismos de acción diferentes en zonas geográficas próximas. La escala espacial óptima (tamaño de las zonas) para los mosaicos no se ha determinado todavía y, en general, se considera que las rotaciones son un método más práctico y viable.
- El empleo de combinaciones expone a la población del vector a dos clases de insecticidas con mecanismos de acción distintos a través de un despliegue conjunto de intervenciones diferentes en el mismo lugar. Por ejemplo, los MTILD con tan solo un insecticida piretroide combinado con un RRI no piretroide (allí donde ambos tienen una cobertura elevada) constituye un posible método de MRI, si bien la evidencia que indica que una combinación de intervenciones de este tipo podría tener un impacto epidemiológico adicional al del despliegue de una sola intervención con una cobertura elevada es escasa (véase la recomendación en el apartado 4.1.2).

La evidencia existente en cuanto al control de los vectores es todavía limitada y no hay un consenso respecto a cuál o cuáles son los mejores enfoques de MRI a aplicar en una situación determinada. En una revisión de los estudios experimentales y de modelaje de la resistencia a insecticidas, plaguicidas y medicamentos del 2013 se llegó a la conclusión de que las asociaciones eran, en general, las que daban lugar a una evolución más lenta de la resistencia [25]. Sin embargo, más recientemente, un examen de los solapamientos entre la actividad agropecuaria y la salud pública ha observado que –dadas las limitaciones señaladas en su interpretación y la especificidad de los casos– la evidencia existente respecto a que un método concreto de MRI sea mejor que otro es tan solo débil, y que la práctica habitual de uso de insecticidas hasta que aparece la resistencia antes de cambiar a un producto alternativo (es decir, el uso secuencial) podría ser igual de efectivo en determinadas circunstancias. Se necesita más investigación para comparar los enfoques de manejo de la resistencia en los trabajos de campo [26] y para mejorar el conocimiento existente sobre los mecanismos biológicos que es probable que sean favorables a métodos diferentes en distintas situaciones [27][28].

Planificación basada en la evidencia

Dada la fuerte dependencia existente respecto a las intervenciones con insecticidas –principalmente MTI y RRI– la resistencia de los vectores locales a los insecticidas es una consideración clave a tener en cuenta en la planificación y la aplicación de las medidas de control de vectores. Lo ideal es que las prácticas de MRI se apliquen como parte integrante de las operaciones ordinarias, en vez de esperar a la diseminación o el aumento de la resistencia o a que haya una sospecha o confirmación de un fallo del control. Debe adoptarse un enfoque pragmático destinado a elegir las

intervenciones de control de vectores apropiadas en función del perfil de resistencia a los insecticidas de los principales vectores de la malaria en la zona abordada. Para describir la forma en la que se realizará el seguimiento y el manejo de la resistencia, deben elaborarse programas nacionales contra la malaria y deben ponerse en marcha planes nacionales según lo indicado en la [Estructura general de un plan nacional de monitoreo y manejo de la resistencia a insecticidas en vectores del paludismo](#) de la OMS [21]. Se presentará una información detallada sobre los métodos de seguimiento de la resistencia a los insecticidas y sobre cómo usar los datos para sustentar la elección de las intervenciones apropiadas en el documento de la OMS de *Métodos de prueba para el seguimiento de la resistencia a los insecticidas en los vectores de la malaria* que se prevé publicar en el 2021.

Los planes de MRI deben ser reevaluados de forma regular para tener en cuenta la nueva información aparecida y para integrar las nuevas intervenciones una vez que hayan recibido el apoyo de las recomendaciones y la precalificación de la OMS. Se incluye una información más detallada sobre el seguimiento de la resistencia a los insecticidas, y de manera más general, sobre la vigilancia entomológica en el [Manual de referencia para la vigilancia, el seguimiento y la evaluación de la malaria](#), en el que se presentan los datos de prioridad en los diferentes entornos de transmisión [29].

Control de vectores en diferentes entornos de transmisión de la malaria

El conocimiento del grado de riesgo de transmisión de la malaria en una determinada zona geográfica sienta las bases para el diseño de programas de intervención con una relación costo-efectividad favorable para la reducción de la carga de la malaria, la eliminación de la transmisión y la prevención del restablecimiento de esta enfermedad. El riesgo de transmisión de la malaria es consecuencia de la receptividad, el riesgo de importación y la infecciosidad de los parásitos importados, y se denomina potencial malarígeno. La receptividad de un ecosistema a la transmisión de la malaria viene dada por la presencia de vectores competentes, un clima apropiado y una población humana vulnerable. El riesgo de importación, al que a veces se denomina vulnerabilidad, es la probabilidad de llegada de individuos infectados o de mosquitos anofelinos infecciosos. La infecciosidad depende de la capacidad de una determinada cepa de *Plasmodium* de establecer una infección en una determinada especie de mosquito *Anopheles* y desarrollarse hasta la fase en la que el mosquito tiene esporozoítos en sus glándulas salivales.

Los programas nacionales contra la malaria deben llevar a cabo una estratificación según el potencial malarígeno para: diferenciar las zonas receptivas de las que no lo son; determinar las zonas receptivas en las que la transmisión de la malaria ya se ha visto reducida mediante las intervenciones actuales; diferenciar entre las zonas con una transmisión generalizada y aquellas en las que la transmisión se produce tan solo en focos diferenciados; y determinar las diferencias geográficas y las características de población que están asociadas con el riesgo de importación [7].

Pueden diseñarse conjuntos específicos de intervenciones para su

puesta en práctica en los diferentes estratos identificados. Estas intervenciones pueden consistir en:

- perfeccionamiento y optimización del control de vectores;
- mayor fortalecimiento de la detección oportuna, el diagnóstico (confirmación) de alta calidad, así como manejo y seguimiento de los casos;
- estrategias para acelerar la eliminación de los parásitos o los vectores con objeto de reducir la transmisión rápidamente cuando ello sea posible;
- sistemas de información, detección y respuesta para identificar, estudiar y eliminar los focos de malaria restantes.

El acceso a intervenciones de control de vectores eficaces deberá mantenerse en la mayoría de los países y lugares en que el control de la malaria haya sido eficaz. Esto incluye entornos en los que se continúa produciendo una transmisión de la malaria, así como entornos en los que la transmisión se haya interrumpido, pero persista un cierto grado de receptividad y de vulnerabilidad. La eliminación de la malaria se define como la interrupción de la transmisión local (reducción a cero de la incidencia de casos autóctonos) de una especie determinada del parásito de la malaria en una zona geográfica definida, como resultado de actividades de intervención deliberadas. Después de la eliminación, generalmente es necesario aplicar medidas de forma continua para prevenir la reinstauración de la transmisión [29]. Las intervenciones dejan de ser necesarias una vez alcanzada la erradicación. La erradicación de la malaria se define como la reducción permanente a cero de la incidencia mundial de la infección causada por cualquiera de las especies de parásitos de la malaria humana como resultado de actividades deliberadas.

Una revisión exhaustiva de la evidencia histórica y de los modelos de simulación matemáticos que llevó a cabo la OMS en el 2015 indicó que la desescalada del control de los vectores de la malaria se asociaba con una probabilidad elevada de resurgimiento de la enfermedad, en la mayor parte de situaciones en zonas en las que la transmisión de la malaria fuera muy baja o se hubiera interrumpido. Tanto el examen de los datos históricos como la modelización de simulación indicaron claramente que el riesgo de resurgimiento era significativamente mayor cuando había valores más altos de la tasa de inoculación entomológica (TIE) y de la tasa de importación de casos, y cuando había una menor cobertura de la detección de casos activos y de tratamiento de casos [30].

Durante las fases de preeliminación y eliminación, continúa siendo prioritario asegurar el acceso al control de los vectores para los grupos en riesgo, a pesar de que el tamaño y la identidad específica de dichos grupos en riesgo puedan cambiar a medida que se reduce la transmisión de la malaria.

Cuando la incidencia de la malaria disminuya y se acerque a la eliminación, la heterogeneidad creciente de la transmisión dará lugar a focos de persistencia de la transmisión en los que deberá potenciarse el control de los vectores. Estos focos pueden deberse

a una capacidad especialmente intensa de los vectores, a que los servicios de prevención y tratamiento hayan quedado desfasados, a cambios en los vectores o los parásitos que hagan que las estrategias actuales sean menos eficaces o a la reintroducción de parásitos de la malaria como consecuencia del movimiento de personas infectadas o, más rara vez, de mosquitos infectados. En otra publicación puede encontrarse una orientación para la vigilancia entomológica en todo el proceso que va del control a la eliminación [29].

Una vez alcanzada la eliminación, puede ser necesario continuar con el control de los vectores abordando grupos definidos de población de riesgo para prevenir la reintroducción o reanudación de la transmisión local.

Se sabe que la transmisión de la malaria puede persistir después de la puesta en práctica de un programa de amplia eficacia frente a la enfermedad. Los orígenes y los riesgos de "transmisión residual" pueden diferir según el lugar, el tiempo y los elementos incluidos en el "programa eficaz contra la malaria" actual. Estas diferencias pueden deberse a una combinación de los comportamientos humanos y de los mosquitos, como los que se dan cuando las personas viven en zonas forestales, o las visitan, o no duermen en hogares protegidos o cuando las especies de mosquitos vectores locales pican o están en reposo al aire libre y, en consecuencia, evitan el contacto con el RRI o los MTI.

Pueden usarse intervenciones complementarias además de los MTI y el RRI en entornos y circunstancias específicos. Las recomendaciones sobre las medidas larvicidas con el empleo de insecticidas químicos o biológicos se describen en un capítulo posterior. La aplicación de intervenciones complementarias debe hacerse de conformidad con los principios esbozados en la [Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030](#) [13].

Una vez alcanzada la eliminación, la cobertura de control de vectores debe mantenerse en las zonas receptoras en las que haya un riesgo sustancial de reintroducción.

En todos los países con transmisión persistente de la malaria, y en especial en los que están próximos a la eliminación, hay una necesidad fundamental de crear y mantener una capacidad sólida en el campo de la vigilancia entomológica y de la enfermedad, así como en los sistemas de salud. La capacidad de detectar y responder a los posibles resurgimientos con un control de vectores apropiado depende de que se disponga de la información entomológica necesaria (es decir, el grado de la sensibilidad de los vectores a los insecticidas, así como las preferencias de los vectores en cuanto a la picadura y el reposo). Esta capacidad es necesaria también para una evaluación detallada del potencial malarígeno, que es una condición previa para determinar si puede reducirse (o focalizarse) el control de vectores.

Resumen de recomendaciones

El control de vectores es un componente crucial de la prevención, el control y las estrategias de eliminación de la malaria. La elaboración de las recomendaciones de la OMS para las

intervenciones de control de vectores se basa en la evidencia aportada por estudios y ensayos bien diseñados y realizados, en los que se utilicen variables de valoración epidemiológicas y se demuestre el valor para la salud pública de la intervención [31]. Las directrices unificadas incorporan: a) recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas de la evidencia disponible sobre la eficacia de las intervenciones de control de vectores y b) recomendaciones existentes de la OMS elaboradas anteriormente. Para cada intervención se presentan las características de la evidencia relativa al impacto en los resultados de la malaria que se han publicado en las revisiones sistemáticas. Se están realizando evaluaciones y exámenes de las intervenciones adicionales de control de vectores, y se agregarán a las directrices las recomendaciones basadas en esa evidencia. En el caso de que los lectores observen alguna incongruencia respecto a publicaciones anteriores de la OMS debe considerarse que las directrices

reemplazan las orientaciones previas.

Las directrices abarcan las intervenciones que se recomiendan para un despliegue a gran escala y las que se recomiendan como intervenciones complementarias. Las intervenciones de control de vectores de la malaria recomendadas para el despliegue a gran escala son aplicables a todos los grupos con riesgo de malaria en la mayoría de contextos epidemiológicos y ecológicos, a saber: a) el despliegue de MTI que cuenten con la precalificación de la OMS, que en muchos entornos continúan siendo los MTILD, y b) el RRI con un producto precalificado por la OMS. Una vez alcanzada una cobertura óptima con una de estas intervenciones, puede contemplarse el despliegue de otras intervenciones complementarias en función de las características específicas de cada entorno.

4.1.1 Intervenciones para las que se recomienda un despliegue a gran escala

Las intervenciones para las que se recomienda un despliegue a gran escala en relación con el control de vectores de la malaria son aquellas con las que se ha demostrado una eficacia protectora para reducir o prevenir la infección o las enfermedades en el ser humano y que son ampliamente aplicables en los grupos con riesgo de malaria en la mayoría de los entornos epidemiológicos y ecológicos.

Las intervenciones de control de vectores aplicables a todos los grupos con riesgo de malaria en la mayoría de los entornos epidemiológicos y ecológicos son las siguientes: a) el despliegue de MTI que cuenten con la precalificación de la OMS, y b) el RRI con un producto precalificado por la OMS. La excepción a ello es el DDT, al que no se ha otorgado la precalificación. Este insecticida puede usarse para el RRI si no se dispone de ninguna otra opción de igual eficacia y eficiencia, y si se emplea de acuerdo con lo establecido en el Convenio de Estocolmo sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes [32]. Entre el 2000 y el 2015, 78% de los casos clínicos de malaria evitados se atribuyó al control de vectores con insecticidas, es decir, a través de una ampliación generalizada a mayor escala el empleo de MTI y RRI [14].

Deben usarse las metas programáticas contra la malaria que se detallan en los planes estratégicos nacionales a fin de orientar el proceso decisorio para elaborar los conjuntos de intervenciones apropiados para cada contexto. Para la toma de decisiones acerca de la combinación de intervenciones a desplegar y el nivel de cobertura de cada intervención es necesario tener en cuenta los datos locales disponibles para orientar la estratificación de las intervenciones, el financiamiento disponible, la relación costo-efectividad comparativa de las opciones de intervención disponibles, los recursos necesarios para brindar acceso a ellas dentro del contexto más amplio de la cobertura universal de salud, la viabilidad de desplegar la intervención o intervenciones con el nivel deseado de cobertura y la meta estratégica del país.

La cobertura "óptima" obtenida con los componentes de un conjunto de intervenciones para una determinada zona geográfica dependerá también de otros factores propios del lugar, como la intensidad previa y actual de la transmisión, la cobertura previa y actual de la intervención, la aceptabilidad y la equidad en la accesibilidad y el uso.

Para las intervenciones de control de vectores de la malaria que se recomienda desplegar a gran escala, es decir, los MTI y el RRI, la cobertura óptima es la necesaria para proporcionar a los grupos con riesgo de malaria el acceso a los MTI junto con una promoción de la salud para aumentar al máximo su empleo, así como garantizar una reposición oportuna; o proporcionar a estos grupos una aplicación regular del RRI. Cualquiera de estas dos intervenciones debe desplegarse a un nivel que proporcione la mejor relación costo-calidad, reflejando las realidades programáticas. En la práctica, esto significa a menudo una cuantificación de los suministros para facilitar el pleno acceso de la población en riesgo, al tiempo que se aprecia que esto no supondrá una cobertura de un 100% ni un acceso del 100% debido a diversas ineficiencias de los sistemas. Siendo conscientes de tales limitaciones, la toma de decisiones debe considerar luego otras opciones como parte del conjunto de intervenciones, que van de la quimioprevención al control complementario de vectores, en vez de perseguir el objetivo idealista de proporcionar una cobertura plena a toda la población.

Mosquiteros tratados con insecticida

La OMS recomienda el empleo de los MTI –que en muchos entornos son MTILD con piretroides solamente– para la protección de la población con riesgo de malaria, incluidas las zonas en las que se ha eliminado la malaria, pero persiste un riesgo de reintroducción. Un MTI repele, discapacita o mata los mosquitos que entran en contacto con el insecticida presente en el material del que está hecho la malla, además de proporcionar

una barrera física que protege al usuario individual. Además, algunos estudios han indicado que los MTI producen un “efecto de comunidad”, es decir: cuando se está usando una cantidad suficiente de MTI en una comunidad, se ve afectada la supervivencia de la población total de mosquitos; este efecto aumenta la protección contra la malaria para los usuarios de los MTI y amplía la protección a los miembros de la comunidad que no duermen con un MTI [33][34][35][36][37]. Sin embargo, este efecto de comunidad no se ha observado en todos los entornos [38][39][40]. El Programa Mundial sobre Malaria de la OMS encargó la realización de una revisión para examinar la evidencia existente respecto a un efecto de comunidad e investigar los mecanismos biológicos a través de los cuales los MTI proporcionan una protección frente a la malaria a nivel personal y comunitario. En esa revisión se investigaron también los factores que pueden determinar la presencia de un efecto de comunidad y moderar su intensidad (Paintain y Lines; [resultados no publicados](#)).

La conclusión de esta revisión fue que efectivamente se produce un efecto de comunidad en la mayoría de los entornos, y que su grado es determinado por diversos factores propios de cada contexto. Entre estos factores se encuentran los siguientes: el comportamiento de los vectores (en particular el grado de antropofilia, es decir, la propensión a alimentarse de personas, y la endofagia es decir, la tendencia de los mosquitos a alimentarse de sangre en interiores); la disponibilidad relativa de hospederos humanos y no humanos en el lugar; el nivel de la cobertura y el uso de MTI en una comunidad; el insecticida usado (su actividad insecticida residual y efecto repelente); y la resistencia, tanto fisiológica como conductual, de los vectores locales de la malaria al insecticida presente en el mosquitero.

El umbral de cobertura de los MTI que determina en qué momento se manifiesta el efecto de comunidad depende de un gran número de factores propios de cada contexto. Independientemente del umbral inicial dependiente del contexto, el grado de protección a nivel de la comunidad aumenta a medida que se incrementa la cobertura de MTI y el uso de los mosquiteros en una determinada comunidad. Dado que los MTI causan la muerte de los mosquitos que entran en contacto con el insecticida presente en el material de la malla, cuanto mayor sea la cobertura de MTI mayor será el número de mosquitos eliminados. Este efecto destructivo reduce tanto la densidad de población de mosquitos como la longevidad de estos, dando lugar a una menor cantidad total de vectores de la malaria y a una menor tasa de infecciosidad, ya que hay un menor número de mosquitos que sobreviven durante el tiempo necesario para que el parásito de la malaria se desarrolle hasta convertirse en mosquito. En consecuencia, la disminución de la densidad, la edad y la proporción de la población local de mosquitos con capacidad infecciosa proporciona un nivel adicional de protección a la comunidad en conjunto, más allá de la protección individual que brindan los MTI.

Los ensayos a gran escala sobre el terreno [37][41] y los modelos

de transmisión [42][43] indicaron inicialmente que es de prever que una cobertura de la comunidad (es decir, la proporción de la población humana que emplea un MTI con tratamientos insecticidas eficaces cada noche) de $\geq 50\%$ dé lugar a un cierto grado de protección a escala comunitaria. La revisión encargada por la OMS indicó que esta protección en toda una zona puede empezar a producirse a un nivel de cobertura inferior (Paintain y Lines, [resultados no publicados](#)). En esa revisión se elaboró un modelo del efecto a corto plazo de una cobertura creciente con MTI sobre la tasa de inoculación entomológica (TIE) (picaduras infecciosas por persona y año) en una zona con transmisión elevada de malaria y un vector antropofílico sensible al insecticida, partiendo del supuesto de una infecciosidad humana fija. Dentro del intervalo de cobertura del 15% a 85%, se evidenció que un aumento de un 20% adicional en la cobertura de la población humana en riesgo daba lugar a una reducción de la intensidad de transmisión de la malaria de aproximadamente un 50% (estos resultados proceden del informe presentado a la OMS; es posible que sean modificados si así lo indica la revisión por pares). Una cobertura adicional de MTI siempre es beneficiosa por lo que respecta a la obtención de una mayor protección de las personas (tanto los usuarios como los no usuarios de los MTI) y, a la inversa, cualquier reducción de la cobertura puede comportar un aumento de la transmisión de la malaria. Sin embargo, es posible que el beneficio adicional se reduzca al aumentar la cobertura a niveles más altos. Por lo que respecta al número absoluto de casos de malaria evitados, es posible que una reducción de la transmisión de la malaria al aumentar la cobertura de MTI del 80% al 100% no genere el mismo impacto que un aumento de la cobertura de un 20% a partir de niveles de cobertura iniciales más bajos; los costos marginales necesarios para aumentar la cobertura a niveles altos (de $> 80\%$) aumentarán también debido a las ineficiencias crecientes del sistema. A nivel de país, esta reducción del rendimiento obtenido debe compararse con las posibles inversiones en otras actividades de prevención y control de la malaria con una relación costo-efectividad favorable, mediante un proceso de asignación de prioridades adecuadamente sustentado.

Se indican a continuación tres clases principales de MTI reconocidas por la OMS. Estas clases se han establecido formalmente una vez que se ha demostrado el valor para la salud pública de un primer producto de su clase:

- MTI diseñados para causar la muerte de la población de mosquitos sensibles al insecticida que intentan llegar al hospedero, para los que se ha demostrado un valor para la salud pública en comparación con los mosquiteros no tratados, y cuyos efectos entomológicos consisten en producir la muerte y reducir la cantidad de mosquitos vectores sensibles al insecticida y que se alimentan de sangre. Esta clase de intervención incluye los mosquiteros tratados con piretroides solamente precalificados por la OMS y los mosquiteros tratados de forma convencional que se basan en una repetición periódica del tratamiento con un

kit de autotratamiento precalificado por la OMS. Se ha demostrado el valor para la salud pública de los productos de esta clase y la OMS recomienda el uso de mosquiteros tratados con piretroides solamente a los que ha otorgado la precalificación para un despliegue a gran escala.

- MTI diseñados para eliminar los mosquitos resistentes al insecticida que intentan llegar al hospedero y para los que un primer producto de su clase ha mostrado un valor para la salud pública en comparación con el impacto epidemiológico producido por los mosquiteros tratados con piretroides solamente. Esta clase incluye los mosquiteros tratados con un insecticida piretroide y un producto de acción sinérgica como el butóxido de piperonilo (PBO) y se cree que incluye también los mosquiteros tratados con insecticidas distintos de las formulaciones a base de piretroides. Se ha demostrado el valor para la salud pública de esta clase de productos y la OMS ha formulado una recomendación para el uso de mosquiteros con piretroide-PBO. No se ha demostrado el valor para la salud pública de un primer mosquitero de esta clase tratado con formulaciones que no contienen piretroides, y no hay ninguna recomendación en vigor respecto a este tipo de mosquiteros.
- MTI diseñados para esterilizar o reducir la fecundidad de los mosquitos resistentes al insecticida que intentan llegar al hospedero, para los que un primer producto de la clase ha mostrado un valor para la salud pública en comparación con el impacto epidemiológico de los mosquiteros tratados con piretroides solamente. No se ha demostrado todavía el valor para la salud pública de los productos de esta clase. Se cree que esta clase incluye los mosquiteros tratados con un piretroide + piriproxifeno (un regulador del crecimiento de los insectos). Esta clase se creará una vez que se haya demostrado el valor para la salud pública de un primer

producto de la clase de los MTI que contienen un regulador del crecimiento de los insectos. No hay ninguna recomendación en vigor para estos mosquiteros.

Los MTI alcanzan su máxima eficacia allí donde los mosquitos vectores principales de la malaria pican predominantemente por la noche, después de que las personas se han retirado a descansar dentro de sus mosquiteros. Los MTI pueden usarse tanto en interiores como al aire libre, dondequiera que puedan colgarse apropiadamente (aunque deben evitarse los mosquiteros colgados bajo la luz solar directa, ya que esta puede afectar la actividad insecticida).

Rociado residual intradomiciliario

El rociado residual intradomiciliario (RRI) es la aplicación de un insecticida residual en superficies de reposo del vector de la malaria, como paredes de interiores, aleros y techos de casas o estructuras (incluidas las que albergan animales domésticos), donde es posible que tales vectores entren en contacto con el insecticida. Se recomienda el despliegue a gran escala del RRI con un producto que haya sido precalificado por el Equipo de Precalificación de la OMS en la mayoría de los lugares en los que la malaria es endémica. El DDT, que no cuenta con la precalificación, puede usarse para el RRI si no se dispone de ninguna otra opción de igual eficacia y eficiencia, y si se emplea de acuerdo con lo establecido en el Convenio de Estocolmo sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes.

El RRI alcanza su máxima eficacia allí donde la población del vector es sensible al insecticida o los insecticidas que se aplican, la mayoría de los mosquitos se alimentan y reposan en interiores y las estructuras existentes son las más apropiadas para el rociado.

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Mosquiteros tratados con piretroides solamente (2019)

La OMS recomienda los mosquiteros tratados con insecticida de larga duración (MTILD) con piretroides solamente a los que ha otorgado la precalificación para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas con presencia de transmisión de la malaria.

La OMS recomienda el uso de MTI a los que ha otorgado su precalificación para la protección de la población con riesgo de malaria, incluidas las zonas en las que se ha eliminado la malaria o se ha interrumpido su transmisión, pero persiste un riesgo de reintroducción.

Los MTI alcanzan su máxima eficacia allí donde los vectores principales de la malaria pican predominantemente por la noche, después de que las personas se han retirado a descansar dentro de sus mosquiteros. Los MTI pueden usarse tanto en interiores como al aire libre, dondequiera que puedan colgarse apropiadamente (aunque deben evitarse los mosquiteros colgados bajo la luz solar directa, ya que esta puede afectar la actividad insecticida).

Consejo Práctico

La recomendación de política actual de la OMS sobre los MTI es aplicable solamente a los mosquiteros que cuentan con la

precalificación de la OMS y que contienen tan solo un insecticida de la clase de los piretroides (clasificados como " MTILD con piretroides solamente") [24]. Por lo que respecta a los MTI para los que actualmente no hay una recomendación de política de la OMS, como los tratados con otras clases de insecticidas, solos o añadidos a un insecticida piretroide, la OMS determinará los requisitos de datos necesarios para evaluar su valor para la salud pública basándose en el asesoramiento técnico del Grupo Consultivo sobre Control de Vectores.

Información Clave

Beneficios y daños

- Los MTI reducen significativamente la mortalidad infantil por cualquier causa, la mortalidad por malaria, la incidencia de malaria por *P. falciparum* y la prevalencia de *P. falciparum*, y la incidencia de la malaria grave, en comparación con lo observado si no se usan mosquiteros.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática. Sin embargo, es posible que los MTI desempeñen un papel aún no determinado en la aparición de resistencia a insecticidas en los vectores *Anopheles*; algunos usuarios afirman tener demasiado calor para poder dormir bajo ellos; los mosquiteros nuevos que acaban de sacarse de su empaque pueden causar una irritación leve y transitoria de la piel, los ojos, la nariz, etc.

Certeza de la evidencia

Alta

La revisión sistemática determinó que hay una evidencia de un grado de certeza ALTO que indica que los MTI generan efectos deseables significativos por lo que respecta a la reducción de las muertes por malaria, el cuadro clínico y las infecciones, en comparación con lo observado al no utilizar mosquiteros o al emplear mosquiteros no tratados.

Recursos y otras consideraciones

En el cuadro siguiente, elaborado por el Grupo de Elaboración de Directrices, se indican los recursos que deben tenerse en cuenta para el despliegue de MTI. Obsérvese que este cuadro no incluye las necesidades de recursos para la elección de los productos o la evaluación del impacto de la intervención.

Partida (recurso)	Descripción del recurso
Personal	<ul style="list-style-type: none"> • Responsables del registro de casos competentes, capacitados, supervisados y adecuadamente remunerados • Especialistas en logística y conductores • Gestores de existencias • Personal del equipo de distribución (incluido el capacitado para la comunicación para el cambio de comportamiento [CCC]) • Maestros/personal de establecimientos de salud, donde sea apropiado, con capacitación respecto al canal de distribución • Entomólogos para evaluaciones de control de calidad • Personal de apoyo para evaluaciones ambientales
Capacitación	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación en registro de casos, distribución, gestión logística, CCC, seguimiento y evaluación (SyE) y evaluaciones de garantía de la calidad.
Transporte	<ul style="list-style-type: none"> • El envío de MTI puede requerir camiones grandes para el transporte de contenedores con mosquiteros desde el lugar de entrada hasta los almacenes centralizados y a los distritos u otros niveles. • Vehículos para proporcionar el transporte de los MTI y posiblemente distribuidores en la comunidad (último kilómetro) para llegar a personas/hogares,

	<p>proporcionar CCC y distribuir los MTI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Costos de mantenimiento de los vehículos • Combustible
Suministros	<ul style="list-style-type: none"> • MTI • Formularios de gestión de existencias • Listas de receptores, formularios de distribución, incluidas las hojas para la firma por los receptores, informes de distribución diaria, informes de existencias, informes de receptores y materiales de CCC (por ejemplo, rotafolios, carteles, estandartes, ropa de trabajo) • Formularios para la recopilación de datos de SyE • Materiales de evaluación de la calidad/durabilidad de los MTI (por ejemplo, material para el análisis biológico en cono)
Equipamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Equipamiento de computadoras y comunicaciones
Infraestructura	<ul style="list-style-type: none"> • Almacenamiento nacional y regional apropiado • Almacenamiento adecuado a niveles inferiores para los MTI en distrito/escuela/ establecimiento de salud • Espacio de oficinas para la gestión
Comunicación	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación con otros ministerios y sectores, por ejemplo, medioambiente, transporte • Comunicación con el público en general, por ejemplo, a través del sector de la educación y de publicidad en medios de comunicación locales para promover la aceptación y el uso y cuidado adecuados de los MTI • Comunicación con los líderes locales y de la comunidad
Gobernanza/gestión del programa	<ul style="list-style-type: none"> • Supervisores de la distribución • Supervisión de la CCC • Apoyo de encuestas de SyE para evaluar la cobertura y el uso • Supervisión del control de calidad

Otras consideraciones:

- Debe alcanzarse y mantenerse la cobertura óptima en los entornos endémicos.
- Se necesita un mejor seguimiento posterior a la distribución de los mosquiteros: durabilidad, uso, cobertura.

Justificación

La revisión sistemática [44] siguió las pautas del análisis inicial del 2003, que consideraba conjuntamente las cortinas tratadas con insecticida y los MTI e incluía dos estudios que evaluaron solamente las cortinas tratadas con insecticida y un estudio en el que se evaluaron tanto los MTI como las cortinas tratadas con insecticida. No se apreció ninguna heterogeneidad manifiesta que pudiera motivar un análisis por subgrupos para examinar si los efectos eran diferentes, y los resultados de los estudios en los que se evaluaron las cortinas tratadas con insecticida fueron coherentes con los de los estudios en los que se evaluaron los MTI. El Grupo de Elaboración de Directrices se basó en el análisis para formular recomendaciones relacionadas únicamente con los MTI.

La revisión sistemática [44] aportó una evidencia de certeza alta que indicaba que, en comparación con la ausencia de uso de mosquiteros, los MTI son eficaces para reducir la tasa de mortalidad infantil por cualquier causa, la tasa de episodios de *P. falciparum* sin complicaciones, la tasa de incidencia de episodios de malaria graves y la prevalencia de *P. falciparum*. Los MTI también pueden reducir la prevalencia de *P. vivax*, pero en este caso la evidencia respecto a su efecto tiene un menor grado de

certeza.

En comparación con los mosquiteros no tratados, hay una evidencia de certeza alta que indica que los MTI reducen la tasa de episodios de *P. falciparum* sin complicaciones, así como la prevalencia de *P. falciparum*. Existe una evidencia de certeza moderada que señala que los MTI reducen también la mortalidad infantil por cualquier causa en comparación con el empleo de mosquiteros no tratados. Los efectos sobre la incidencia de episodios de *P. vivax* sin complicaciones y sobre la prevalencia de *P. vivax* son menos claros.

La revisión sistemática no detectó efectos indeseables de los MTI con piretroides.

Necesidades de investigación:

- Determinar el impacto (incidencia de la malaria [infección o enfermedad clínica] y prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles daños y las consecuencias no pretendidas de los nuevos tipos de mosquiteros e insecticidas en zonas en las que la resistencia a los piretroides es elevada.
- Determinar la eficacia y la durabilidad comparativas de diferentes tipos de mosquiteros.
- Determinar la efectividad de los mosquiteros en situaciones de transmisión residual o al aire libre.
- Determinar el impacto de los MTI en las zonas de singular abundancia de transmisión y en los contextos de eliminación.

Recomendación débil , Moderada calidad de la evidencia

Mosquiteros con piretroide-PBO (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional para el despliegue de los mosquiteros con piretroide-PBO que disponen de su precalificación, en vez de los MTI que contienen piretroides solamente, para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas con presencia continua de transmisión de la malaria en las que el vector o vectores principales de la malaria muestran una resistencia a los piretroides que se considera: *a)* confirmada, *b)* de nivel intermedio y *c)* conferida (al menos en parte) por un mecanismo de resistencia basado en la monooxigenasa, según lo determinado por métodos ordinarios.

Consejo Práctico

Se han comercializado mosquiteros que incluyen un insecticida piretroide junto con un butóxido de piperonilo (PBO) de acción sinérgica. El PBO actúa inhibiendo determinadas enzimas metabólicas (por ejemplo, oxidasas de función mixta) del mosquito que detoxifican o secuestran los insecticidas antes de que puedan tener un efecto tóxico sobre el mosquito. Por consiguiente, en teoría, en comparación con un mosquitero con tan solo un piretroide, un mosquitero con piretroides-PBO debe tener un mayor efecto destructivo sobre los vectores de la malaria que expresan tales mecanismos de resistencia. Sin embargo, el impacto entomológico y epidemiológico de los mosquiteros con piretroides-PBO puede variar según la biodisponibilidad y la retención del PBO en el mosquitero, y según su diseño (es decir, si tan solo alguno de los paneles o todos ellos han sido tratados con PBO). Actualmente, se desconoce la forma en la que estas diferencias de diseño/composición de los mosquiteros con piretroides-PBO afectan a su eficacia comparativa. La OMS está explorando un diseño de no inferioridad para los estudios de cabaña experimentales con criterios de valoración entomológicos, para esclarecer esta cuestión.

Información Clave

Beneficios y daños

- La prevalencia de la malaria puede reducirse con los mosquiteros con piretroides-PBO en comparación con los mosquiteros tratados únicamente con piretroides ordinarios, en zonas con una resistencia elevada a los insecticidas.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática. Sin embargo, al igual que ocurre con los MTI con piretroides solamente, es posible que los mosquiteros con piretroides-PBO desempeñen un papel aún no determinado en la aparición de resistencia a insecticidas en los vectores *Anopheles*; algunos usuarios afirman tener demasiado calor para poder dormir bajo ellos; los mosquiteros nuevos que acaban de sacarse de su empaque pueden causar una irritación leve y transitoria de la piel, los ojos, la nariz, etc.

Certeza de la evidencia

Moderada

La revisión sistemática determinó que la evidencia relativa al efecto de los mosquiteros con piretroides-PBO en la prevalencia de la infección de malaria en una zona con mosquitos con una alta resistencia a los piretroides era MODERADA.

Recursos y otras consideraciones

Para el despliegue de los mosquiteros con piretroides-PBO se necesitan recursos similares a los indicados para los MTI con piretroides solamente (véase el cuadro del apartado "Recursos y otras consideraciones" relativo a los MTI con piretroides solamente).

Otras consideraciones:

- Es necesario determinar la presencia de resistencia a los insecticidas en los vectores principales, así como los mecanismos de resistencia.
- Se necesita un mejor seguimiento posterior a la distribución de los mosquiteros: durabilidad, uso, cobertura.

Justificación

Los mosquiteros con piretroides-PBO combinan piretroides con un producto de acción sinérgica que actúa inhibiendo determinadas enzimas metabólicas en el mosquito antes de que puedan ejercer un efecto tóxico. Por consiguiente, en comparación con un mosquitero tratado con piretroides solamente, un mosquitero con piretroides-PBO debe tener un mayor efecto destructivo sobre los vectores de la malaria que expresen tales mecanismos de resistencia.

En la revisión sistemática [45] se encontró un ensayo controlado y aleatorizado (ECA) por conglomerados realizado en República Unida de Tanzania con datos epidemiológicos [46]. Este estudio indicó que un producto de mosquitero con piretroides-PBO tenía un valor para la salud pública adicional en comparación con un producto de MTILD con piretroides solamente, en una zona en la que el vector o vectores principales de la malaria tenían una resistencia confirmada a los piretroides (los resultados de los análisis biológicos de botella de los CDC indicaron que < 30% de los mosquitos fueron destruidos tras la exposición a los piretroides). La resistencia la confirieron (al menos en parte) mecanismos de resistencia derivados de la monooxigenasa, según lo determinado con los métodos ordinarios. Los estudios realizados con modelos matemáticos, basados en los datos de mortalidad de los mosquitos obtenidos mediante los análisis con el kit de prueba de la OMS, los análisis biológicos en botella y los ensayos de cabaña experimentales indicaron que era de prever que el beneficio agregado aportado por los mosquiteros con piretroides-PBO en comparación con los MTILD con piretroides solamente fuera máximo allí donde la resistencia a los piretroides fuera de un "nivel intermedio", lo cual se define por una mortalidad de los mosquitos de entre el 10% y el 80% tras la exposición a un insecticida piretroide en los kits de prueba de la OMS o los análisis biológicos en botella de los CDC [47].

Tomando como base lo indicado por la evidencia mencionada, en el 2017 la OMS llegó a las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- Teniendo en cuenta las observaciones epidemiológicas y la necesidad de desplegar productos que sean eficaces contra los mosquitos resistentes a los piretroides, se asignó a los mosquiteros con piretroides-PBO un aval condicional como nueva clase de productos para el control de vectores de la OMS.
- Los programas nacionales de control de la malaria y sus asociados deben contemplar el despliegue de los mosquiteros con piretroides-PBO en las zonas en las que el vector o vectores principales de la malaria presentan una resistencia a los piretroides, es decir: a) confirmada, b) de nivel intermedio (según la definición anterior basada en estudios de modelos matemáticos) y c) conferida (al menos en parte) por un mecanismo de resistencia basado en la monooxigenasa, según lo determinado por métodos ordinarios. El despliegue de los mosquiteros con piretroides-PBO solamente debe contemplarse en situaciones en las que no se reducirá la cobertura de un control efectivo de los vectores (principalmente MTI o RRI). El objetivo principal debe ser garantizar un acceso y uso continuo de los MTI a un nivel que asegure una cobertura óptima para todas las personas con riesgo de malaria como parte de un conjunto de intervenciones.
- Los mosquiteros con piretroides-PBO no deben considerarse una herramienta que permita controlar de manera efectiva por sí sola la resistencia a los insecticidas en los vectores de la malaria. Es una tarea urgente desarrollar y evaluar MTI tratados con insecticidas no piretroides y otras intervenciones innovadoras para el control de vectores, para su despliegue en todos los entornos, con objeto de disponer de otras alternativas para el uso en una estrategia integral de MRI.

La recomendación condicional será analizada y podrá ser modificada una vez actualizada la revisión sistemática del 2018 [45] para incluir datos de un segundo ensayo sobre los mosquiteros con piretroides-PBO que finalizó en Uganda en el 2020.

Necesidades de investigación:

- Es necesario disponer de mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de los mosquiteros con piretroides-PBO.

Recomandación de buena práctica clínica

Obtención y mantenimiento de una cobertura óptima con mosquiteros tratados con insecticida (MTI) para la prevención y control de la malaria (2019)

Para alcanzar y mantener una cobertura óptima de los MTI, la OMS recomienda que los países apliquen una distribución de mosquiteros gratuita masiva a través de campañas, combinadas con otros mecanismos de entrega localmente apropiados como la distribución continua mediante consultorios de atención prenatal y el Programa Ampliado de Inmunización (PAI).

Las personas a las que se entregan los MTI deben recibir un asesoramiento (a través de estrategias de comunicación adecuadas) para que continúen utilizándolos más allá de su duración prevista de tres años, sea cual sea el estado y la antigüedad del mosquitero, hasta que se disponga de otro para reemplazarlo.

Consejo Práctico

Para alcanzar y mantener una cobertura óptima de los MTI, los países deben aplicar una combinación de distribución gratuita masiva de mosquiteros a través de campañas y distribución continua mediante múltiples canales, en especial los consultorios de atención prenatal y el PAI. Las campañas masivas son la única forma de alcanzar con rapidez una cobertura alta y equitativa para la que se ha demostrado una relación costo-efectividad favorable. También son necesarios los canales de distribución continua complementarios ya que pueden empezar a aparecer brechas en la cobertura casi inmediatamente después de la campaña debido al deterioro o la pérdida de los mosquiteros y el crecimiento de la población.

Las campañas masivas deben distribuir un MTI por cada dos personas con riesgo de malaria. Sin embargo, para fines de compras, el cálculo para determinar el número de MTI necesarios debe adaptarse a nivel poblacional, puesto que en muchos hogares el número de miembros es impar. Por consiguiente, debe usarse una razón de un MTI por cada 1,8 personas de la población destinataria para calcular las necesidades de MTI, a menos que se disponga de datos en los que se fundamente el empleo de una razón de cuantificación diferente. En los lugares en los que el censo de población más reciente tenga una antigüedad superior a cinco años, los países pueden contemplar la inclusión de un margen adicional (por ejemplo, agregar un 10% tras la aplicación de la razón de 1,8) o utilizar los datos de campañas anteriores de MTI para justificar un margen de una cantidad distinta.

Normalmente, las campañas deben repetirse también cada tres años, a menos que haya una evidencia empírica que justifique el empleo de un intervalo de tiempo superior o inferior entre las campañas. Además de estas decisiones basadas en los datos, puede estar justificado un intervalo de distribución más breve durante las emergencias humanitarias, dado que el aumento que causan en los movimientos poblacionales puede dejar a la población sin cobertura de control de vectores, con un posible aumento de su riesgo de infección, así como del riesgo de epidemias.

La distribución continua a través de los canales de la atención prenatal y el PAI debe continuar funcionando antes, durante y después de las campañas de distribución masiva. Para determinar la combinación óptima de mecanismos de entrega de MTI con objeto de garantizar una cobertura óptima y potenciar al máximo la eficiencia, debe tenerse en cuenta el número de mosquiteros necesario, el coste por mosquitero distribuido y la cobertura a lo largo del tiempo. Por ejemplo, durante los años de campaña de distribución masiva, puede ser necesario modificar otros esquemas de entrega para evitar un suministro excesivo de MTI.

No se recomiendan las campañas “para complementar” (es decir, las distribuciones de MTI que tienen en cuenta los mosquiteros existentes en los hogares y proporcionan a cada uno tan solo el número adicional de mosquiteros necesarios para alcanzar la cantidad pretendida). Existe una experiencia sustancial en trabajos de campo que ha mostrado que generalmente no es viable la cuantificación exacta para esas campañas y que el costo de tener en cuenta los mosquiteros ya existentes es superior al beneficio que ello aporta.

Debe haber un único plan nacional de MTI, así como una política que incluya estrategias de distribución tanto continua como mediante campañas. Esto debe elaborarse y ejecutarse bajo el liderazgo del programa nacional de control de la malaria, basándose en un análisis de las oportunidades y limitaciones locales, y en el establecimiento de una combinación de canales de distribución con la que se alcance una cobertura óptima y se reduzcan al mínimo las brechas. Este plan unificado debe incluir una cuantificación integral de los mosquiteros y un análisis de las brechas existentes en todos los canales de distribución de MTI del sector público. En la medida de lo posible, el plan debe incluir también las principales contribuciones de MTI del sector privado.

Por consiguiente, además de las campañas masivas, la estrategia de distribución podría incluir lo siguiente:

- Atención prenatal, PAI y otras consultas de salud infantil: Se les debe considerar canales de distribución continua de MTI de alta prioridad en los países en los que estos servicios son utilizados por una gran parte de la población con riesgo de malaria, como ocurre en gran parte del África subsahariana.
- Escuelas, redes de la comunidad y religiosas, así como los esquemas de apoyo de seguridad alimentaria: Debe explorarse también su uso como canales para la distribución de MTI en los países en los que estos métodos sean viables y equitativos. Tiene especial importancia la investigación sobre el posible uso de estos canales de distribución en situaciones de emergencia complejas.
- Canales de distribución en el ámbito laboral: En algunos entornos, en especial en Asia, el riesgo de malaria puede estar asociado de manera intensa con profesiones específicas (por ejemplo, trabajadores agrícolas y de plantaciones y sus familias, mineros, soldados y trabajadores forestales). En estos entornos, pueden explorarse las oportunidades de distribución a través de canales como los de los empleadores del sector privado, los programas en el lugar de trabajo y las organizaciones de agricultores.
- Canales del sector privado o comercial: Estos canales pueden ser importantes para complementar la distribución gratuita de los MTI que se hace a través de los canales del sector público. El acceso a los MTI puede ampliarse también facilitando el intercambio de vales o cupones proporcionados a través de los canales del sector público para obtener un MTI gratuito o subsidiado en tiendas de venta al por menor. Los productos de MTI distribuidos a través del sector privado deben atenerse a la reglamentación establecida por la autoridad nacional de registro de plaguicidas, con objeto de garantizar que la calidad del producto se corresponda con lo indicado en las recomendaciones de la OMS.

No se recomienda la compra de MTI con características que los hagan más costosos (por ejemplo, mosquiteros de forma cónica) para los países del África subsahariana, a menos que haya datos representativos a nivel nacional que indiquen claramente que el uso de MTI con determinadas características se incrementa significativamente en la población con riesgo de la malaria. Para establecer una evidencia que respalde la compra de mosquiteros más costosos, puede estar justificada también una investigación sobre las preferencias y sobre si el hecho de atenderlas se traduce o no en un mayor uso de los MTI, en especial en situaciones en las que es improbable que los mosquiteros ordinarios sean apropiados para el estilo de vida de grupos de población concretos con riesgo de malaria, como puede ocurrir en los grupos nómades.

La duración de los MTI puede variar mucho entre los distintos mosquiteros usados en un mismo hogar o comunidad, así como entre los usados en diferentes entornos. Esto dificulta la planificación de la rapidez o frecuencia con la que es preciso comprar y suministrar los mosquiteros para su reposición. Todos los programas contra la malaria que han emprendido una distribución a media o gran escala de MTI deben realizar un seguimiento de la durabilidad de los MTI siguiendo las guías existentes para sustentar los intervalos de reposición apropiados. En los lugares en los que se disponga de una evidencia indicativa de que los MTI no se usan o no se cuidan de la forma adecuada, los programas deberán diseñar y aplicar actividades de comunicación para el cambio de comportamiento (CCC) destinadas a mejorar esos comportamientos.

En los países en los que haya una amplia disponibilidad de mosquiteros no tratados, los programas nacionales de control de la malaria deben fomentar el acceso a los MTI. También pueden contemplarse estrategias para el tratamiento de los mosquiteros no tratados, por ejemplo, respaldando el acceso a kits de tratamiento con insecticidas.

Dado que los programas nacionales de control de la malaria aplican diferentes combinaciones de métodos de distribución en distintas zonas geográficas, será necesario realizar un seguimiento detallado de la cobertura de MTI a niveles subnacionales. Deben ponerse en marcha respuestas subnacionales en el caso de que la cobertura disminuya hasta un nivel inferior al de los objetivos del programa. El seguimiento debe diferenciar las contribuciones de los diversos canales de distribución a la cobertura total de MTI.

Los países deben generar datos relativos a los indicadores ordinarios definidos de las tasas de cobertura y de acceso para evaluar si se ha alcanzado y mantenido o no la cobertura óptima. Los datos deben usarse también para orientar los cambios introducidos en la aplicación, con objeto de mejorar el rendimiento y avanzar hacia el logro de las metas programáticas. Actualmente, los tres indicadores básicos de las encuestas son: *a*) la proporción de hogares con al menos un MTI; *b*) la proporción de la población que tiene acceso a un MTI en su hogar; y *c*) la proporción de la población que indica haber utilizado un MTI para dormir la noche anterior (por franjas etarias [< 5 años; 5–14 años; 15+ años], género y acceso a MTI).

Justificación

En diciembre del 2017, la OMS publicó una actualización de las recomendaciones para alcanzar y mantener la cobertura universal de mosquiteros tratados con insecticidas de larga duración (MTILD) para el control de la malaria, [Achieving and maintaining universal coverage with LLINs for malaria control \[48\]](#). Estas recomendaciones se formularon y modificaron en función de la opinión de expertos a través de un amplio proceso de consulta, que incluyó múltiples rondas de examen por parte del Grupo Asesor sobre Políticas para la Malaria (MPAG). En el apartado de "Información práctica" se han resumido estas recomendaciones y se han modificado ligeramente para dejar claro que no se trata de recomendaciones específicas para los MTILD, sino que son de aplicación general para los MTI.

Recomandación de buena práctica clínica

Manejo de los MTI viejos (2019)

La OMS recomienda que se recojan los MTI viejos tan solo en los lugares en los que existe una garantía de que: *a*) las comunidades no se quedan sin mosquiteros, es decir, se distribuyen MTI nuevos para reemplazar los viejos; y *b*) se ha aplicado un plan apropiado y sostenible para la eliminación segura del material recogido.

Si se recogen los MTI y sus empaques (bolsas y materiales de embalaje), la mejor opción para el desecho es la incineración a temperaturas altas. No deben quemarse al aire libre. Si no se dispone de instalaciones apropiadas para ello, deben quemarse lejos de las fuentes de agua y preferentemente en un suelo no permeable.

La OMS recomienda que se aconseje a las personas que reciben los MTI (a través de estrategias de comunicación apropiadas) que no desechen los mosquiteros en ninguna masa de agua, ya que el insecticida residual que queda en el mosquitero puede ser tóxico para los organismos acuáticos (especialmente los peces).

Consejo Práctico

Es importante determinar si los beneficios medioambientales son superiores a los costos cuando se pretende establecer cuál es la mejor opción de eliminación de los MTI viejos y su empaque. Para los programas contra la malaria de la mayoría de los países con endemidad, las opciones existentes para gestionar la recogida de los MTI son limitadas. El reciclaje no es actualmente una opción práctica en la mayoría de los países en los que la malaria es endémica (con algunas excepciones en el caso de países con una industria de los plásticos bien desarrollada). Es probable que la incineración a temperaturas altas tenga dificultades logísticas y sea costosa en la mayoría de los entornos. En la práctica, cuando los programas contra la malaria han retenido o recogido los materiales en el proceso de distribución de los MTI, generalmente los han quemado al aire libre. Este método de desecho puede conducir a la liberación de dioxinas, que son nocivas para la salud humana.

Si este material plástico (con el empaque como problema en el punto de distribución y los MTI viejos como problema intermitente a nivel doméstico cuando el mosquitero ya no está en uso) se queda en la comunidad, es probable que se reutilice de diversas maneras. Aunque todavía no se ha estudiado por completo la exposición a insecticidas que comporta este tipo de reutilización, se considera que el impacto negativo en la salud y el medioambiente de dejar estos residuos en la comunidad es inferior al que tiene acumularlos en un lugar o quemarlos al aire libre.

Dado que el material procedente de los mosquiteros constituye tan solo una pequeña parte del total de consumo de plásticos, a menudo resultará eficiente abordar la gestión de los MTI viejos como parte de programas de gestión de residuos sólidos más grandes y generales. Las autoridades nacionales de gestión medioambiental tienen la obligación de considerar y planificar lo que se va a hacer con los MTI viejos y con el material de empaque en el entorno, en colaboración con otros asociados pertinentes.

Justificación

Actualmente, los MTI y la gran mayoría de sus empaques (bolsas y materiales de embalaje) están hechos de plásticos no biodegradables [49]. El despliegue a gran escala de los MTI ha generado dudas respecto a la forma más apropiada y con una relación costo-efectividad más favorable para tratar los residuos de plástico resultantes, en especial teniendo en cuenta que la mayor parte de los países endémicos no disponen en la actualidad de recursos para gestionar programas de recogida y desecho de los MTI.

Se realizó un estudio piloto para examinar los modelos de uso y desecho de los MTI en tres países africanos (Kenya, Madagascar y República Unida de Tanzania). Los resultados de este estudio piloto, junto con otras informaciones básicas, se usaron para generar recomendaciones sobre las mejores prácticas de gestión de los desechos a través del Grupo de Expertos Técnicos sobre Control de Vectores de la Malaria (VCTEG, por su sigla en inglés) de la OMS y el Grupo Asesor sobre Políticas para la Malaria (MPAG).

Se indican a continuación los principales resultados del estudio piloto y de otras informaciones básicas:

- Los MTI que se introducen para el uso doméstico en África cada año producen aproximadamente 100.000 toneladas de plástico y comportan una tasa de consumo de plástico per cápita de 200 g al año. Esta es una cantidad sustancial en términos absolutos; sin embargo, constituye tan solo alrededor de un 1% a 5% del consumo total de plástico de África y, por lo tanto, es baja en comparación con otros orígenes de plástico y otras formas de consumo de plásticos.
- El plástico de los MTI se trata con una cantidad pequeña de insecticida piretroide (menos de un 1% de la masa de la unidad para la mayoría de los productos), y el empaque de plástico se considera, pues, un producto/recipiente de plaguicida.
- Los MTI viejos y otros mosquiteros pueden usarse para diversas finalidades alternativas, debido generalmente a la percepción de ineficacia del mosquitero, la pérdida de su integridad física o la presencia de otro mosquitero.
- Los MTI que han dejado de usarse para sus fines suelen desecharse a nivel de la comunidad junto con otros desechos domésticos, dejándolos en el entorno, quemándolos al aire libre, o colocándolos en fosas.
- La recogida de los MTI no se aplicó a gran escala ni se mantuvo en ninguno de los países de los estudios piloto. Tal vez sea factible reciclar los MTI, pero en este momento no es práctico ni tiene una relación costo-efectividad favorable, ya que sería necesaria una adaptación y actualización especializada de los centros de reciclado antes de que pudieran incluirse en el proceso materiales contaminados con insecticidas.
- Dos prácticas importantes y potencialmente peligrosas son: a) sacar sistemáticamente los MTI de las bolsas en el punto de distribución, y quemar las bolsas desechadas y los MTI viejos, lo cual puede producir humos sumamente tóxicos, incluidos los de dioxinas, y b) desechos los MTI viejos y su empaque en el agua, ya que pueden contener concentraciones elevadas de insecticidas residuales que son tóxicos para los organismos acuáticos, en especial los peces.
- Los plásticos tratados con insecticidas pueden incinerarse sin peligro en calderas de temperatura alta, pero en la mayoría de los países no se dispone de instalaciones apropiadas. Enterrar las bolsas de los mosquiteros y los MTI viejos en lugares alejados de las fuentes de agua y preferentemente en un suelo no permeable es un método apropiado para su eliminación si no se dispone de una incineradora de temperatura alta apropiada.
- En la mayoría de los países, los ministerios de medioambiente (autoridades nacionales de gestión medioambiental) son los encargados de establecer y hacer cumplir leyes/reglamentos relativos a la gestión de los desechos de plástico en general. Aunque algunos países han establecido procedimientos para tratar los plásticos contaminados por plaguicidas, es poco realista esperar que los programas nacionales de control y eliminación de la malaria aborden sin la ayuda de nadie el problema de la gestión de los desechos de los MTI. Son necesarios reglamentos medioambientales; un liderazgo y orientación por parte de las autoridades medioambientales nacionales; y una supervisión de organismos internacionales, como el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente.

Recomendación fuerte , Baja calidad de la evidencia

Rociado residual intradomiciliario (2019)

La OMS recomienda el RRI con el empleo de un producto que cuente con su precalificación, para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas en las que hay transmisión de la malaria.

El DDT, que no cuenta con la precalificación, puede usarse para el RRI si no se dispone de ninguna otra opción de igual eficacia y eficiencia, y si se emplea de acuerdo con lo establecido en el Convenio de Estocolmo sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes.

El RRI se considera una intervención apropiada en los lugares en los que:

- la mayor parte de la población de vectores se alimenta y descansa en interiores;
- los vectores son sensibles al insecticida que se está desplegando;
- las personas duermen principalmente en el interior de noche;
- el modelo de transmisión de la malaria permite que se pueda proteger a la población con una o dos rondas de RRI al año;
- la mayoría de las estructuras son apropiadas para el rociado; y
- las estructuras no están dispersas en una zona extensa, que haga que los costos del transporte y otras cuestiones logísticas sean altos.

Consejo Práctico

Las formulaciones de insecticidas actualmente usadas para el RRI [24] pertenecen a cinco clases principales de insecticidas con tres mecanismos de acción, según cuál sea la diana principal del vector. Estas clases se indican a continuación, junto con ejemplos de los principios activos contenidos en los productos de RRI que disponen de la precalificación de la OMS si es el caso:

Moduladores de los canales de sodio

- Piretroides: alfacipermetrina, deltametrina, lambda-cialontrina, etofenprox, bifentrina.
- Organoclorados: No hay ningún producto precalificado disponible.

Inhibidores de acetilcolinesterasa

- Organofosforados: malatión, fenitrotión, pirimifós-metilo.
- Carbamatos: bendiocarb, propoxur.

Moduladores competitivos de receptores de acetilcolina nicotínicos

- Neonicotinoides: clotianidina.

La OMS ha precalificado productos de RRI que utilizan cuatro de estas clases de insecticidas; hasta agosto del 2020 no había ninguna formulación de RRI con organoclorados precalificada [24], pero el DDT se continúa usando en unos pocos países. Se han evaluado los productos precalificados en lo relativo a su seguridad, calidad y eficacia entomológica, lo cual incluye la evaluación de su efecto de mortalidad sobre los mosquitos cuando se aplica a diversos tipos de superficies interiores de las viviendas que se encuentran en zonas donde la malaria es endémica. Es necesario que la eficacia residual persista durante como mínimo tres meses tras la aplicación del insecticida en el sustrato, generalmente, de cemento, fango o madera [51]. Los insecticidas se presentan en diversas formulaciones que aumentan su persistencia en diferentes superficies.

El RRI se considera una intervención apropiada en los lugares en los que:

- la mayor parte de la población de vectores se alimenta y descansa en interiores;

- los vectores son sensibles al insecticida que se está desplegando;
- las personas duermen principalmente en el interior de noche;
- el modelo de transmisión de la malaria permite que se pueda proteger a la población con una o dos rondas de RRI al año;
- la mayoría de las estructuras son apropiadas para el rociado; y
- no están dispersas en una zona extensa, que haga que los costos del transporte y otras cuestiones logísticas sean altos.

Rociado residual intradomiciliario: manual de operaciones de RRI para controlar y eliminar la transmisión de la malaria

El RRI es una intervención de control de vectores que puede reducir con rapidez la transmisión de la malaria. Incluye la aplicación de un insecticida residual en las paredes y los techos interiores de las estructuras de las viviendas en donde los vectores de la malaria pueden entrar en contacto con el insecticida. Este [manual de operaciones \[52\]](#) tiene como finalidad ayudar a los directores de programas contra la malaria, entomólogos y responsables de salud pública en el diseño, la aplicación y el mantenimiento de programas de RRI de alta calidad.

Información Clave

Beneficios y daños

- El RRI reduce significativamente la mortalidad infantil por cualquier causa, la mortalidad por malaria, la incidencia y prevalencia de *P. falciparum* y la incidencia de la enfermedad grave, en comparación con lo observado si no se usa ningún RRI.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática. Sin embargo, es posible que el RRI desempeñe algún papel aún no determinado en la aparición de la resistencia a los insecticidas en los vectores *Anopheles*; el RRI requiere que los residentes autoricen a los equipos de rociado a entrar en su casa; para aplicar el RRI los residentes deben retirar sus objetos personales de la casa antes del rociado (por ejemplo, productos alimenticios) y algunas formulaciones de insecticidas dejan residuos de un aspecto desagradable en las superficies rociadas.

Certeza de la evidencia

Baja

La certeza de la evidencia hallada en la revisión sistemática se clasifica como BAJA. El Grupo de Elaboración de Directrices considera que, a pesar de la certeza BAJA de la evidencia incluida en la revisión sistemática, está justificada una recomendación firme para la intervención, teniendo en cuenta el hecho de que hay un conjunto considerable de evidencia que se ha venido obteniendo a lo largo de varias décadas con ensayos de aplicación y datos de programas. El Grupo de Elaboración de Directrices considera que esta acumulación de evidencia, considerada en su conjunto, aporta una evidencia sólida respecto a la efectividad del RRI como intervención de prevención y control de la malaria. Se considera que los MTI son una intervención alternativa igualmente eficaz.

Recursos y otras consideraciones

En el siguiente cuadro elaborado por el GDG se indican los recursos que deben tenerse en cuenta para el despliegue del RRI. Obsérvese que este cuadro no incluye las necesidades de recursos para la elección de los productos o la evaluación del impacto de la intervención.

Partida (recurso)	Resource Description
Personal	<ul style="list-style-type: none"> • Responsables del registro de casos competentes, capacitados, supervisados y adecuadamente remunerados • Especialistas en logística de transporte, conductores • Gestores de existencias

	<ul style="list-style-type: none"> • Personal de rociado • Entomólogos para evaluaciones de control de calidad • Personal de apoyo para evaluaciones ambientales
Capacitación	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación en registro de casos, gestión logística, técnica de rociado, seguridad medioambiental, uso y mantenimiento de equipos de protección personal (EPP), manejo y mantenimiento de bombas de rociado, mezclado de insecticidas y limpieza, evaluaciones de la calidad entomológica, CCC y seguimiento y evaluación (SyE).
Transporte	<ul style="list-style-type: none"> • El desplazamiento del insecticida requiere vehículos que cumplan las normas de protección medioambiental y planes de transporte sólidos. El desplazamiento del personal de rociado requiere habitualmente un número considerable de vehículos pequeños que puedan desplazarse por caminos/terrenos difíciles. El personal de rociado puede necesitar también en algunos casos bicicletas • Transporte de la ropa y las bombas de rociado contaminadas por plaguicidas a los lugares de limpieza utilizando habitualmente el transporte del personal de rociado • El material de empaque y los residuos contaminados por insecticidas deben transportarse desde lugares de limpieza distantes siguiendo un plan de transporte que cumpla las normas de protección medioambiental, a menudo con camiones pequeños • Vehículos para permitir el transporte del personal que proporciona la CCC y el personal de entomología y los suministros necesarios para bioanálisis en cono para el control de calidad • Costos de mantenimiento de los vehículos • Combustible
Suministros	<ul style="list-style-type: none"> • EPP • Piezas de repuesto para las bombas de rociado • Insecticida y envases (incluidos envases de retorno/limpio) • Jabón/productos para baño • Formularios de gestión de existencias • Documentación/formularios o dispositivos electrónicos • Suministros entomológicos para los análisis biológicos en cono de pared y el mantenimiento de los mosquitos adultos • Formularios para la recopilación de datos de SyE
Equipamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Equipamiento de computadoras y comunicaciones • Bombas de rociado apropiadas para el insecticida específico • Baldes de recogida/cubos para lavado y productos de limpieza (difieren según el insecticida)
Infraestructura	<ul style="list-style-type: none"> • Almacenamiento nacional y regional/provincial apropiado • Depósitos de almacenamiento transitorio de insecticidas a nivel local • Espacio de oficinas para la gestión • Centros de limpieza (pozos de inmersión/piscinas de evaporación) • Instalaciones para la capacitación con capacidad para la práctica del rociado • Insectario para mantener los mosquitos expuestos en los análisis biológicos en cono de pared para el control de calidad.
Comunicación	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación con otros ministerios y sectores, por ejemplo, medioambiente, transporte • Comunicación con el público general, por ejemplo, mediante el sector educativo y la publicidad en medios de comunicación locales para promover la aceptación • Comunicación con los líderes locales y de la comunidad

Gobernanza/ gestión del programa	<ul style="list-style-type: none"> • Supervisores de equipos de rociado/supervisores de distrito o de nivel superior/gerentes de centros de limpieza • Supervisión de la CCC • Apoyo de SyE para el control de calidad • Supervisores de entomología para las pruebas de control de calidad
---	---

Otras consideraciones a tener en cuenta son las siguientes:

- Las decisiones sobre la elección del insecticida a utilizar dependerán del tipo de resistencia de la población local de vectores.
- Debe mantenerse una cobertura óptima en los entornos endémicos.
- El vector o vectores principales deben ser endófilos.
- La aplicación de la intervención debe tener lugar antes del inicio de la temporada de transmisión máxima.
- Es importante vigilar la actividad residual del insecticida o insecticidas.

Justificación

Históricamente se ha puesto de manifiesto que, cuando se lleva a cabo correctamente, el uso del RRI es una intervención potente para reducir la densidad de mosquitos vectores adultos y su longevidad y, por consiguiente, para reducir la transmisión de la malaria. Sin embargo, a pesar de su larga tradición y de la amplia experiencia sobre su uso, son pocos los ECA que se han realizado sobre el RRI, por lo que la disponibilidad de datos apropiados para su inclusión en un metanálisis es limitada [50]. El GDG determinó que los datos de estos ensayos aleatorizados, así como la amplia evidencia generada por otros estudios, justificaban mantener la recomendación del empleo del RRI para la prevención y el control de la malaria. Es necesaria una revisión sistemática actualizada de los datos sobre intervenciones de RRI obtenidos en estudios recientes, ECA y estudios con otros diseños, para sustentar en mayor medida esta recomendación o modificarla según corresponda.

Necesidades de investigación:

- Mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] y la prevalencia de la infección de malaria) así como sobre los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas del RRI
- Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] y la prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas del RRI en zonas urbanizadas en las que se modifica el diseño de las viviendas.
- Determinar el impacto (incidencia de la malaria [infección o enfermedad clínica] y prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles daños y las consecuencias no pretendidas del uso del RRI con el empleo de nuevos insecticidas en zonas en las que los mosquitos sean resistentes a los insecticidas desplegados actualmente
- Determinar el impacto (incidencia de la malaria [infección o enfermedad clínica] y prevalencia de la infección de malaria) del RRI en zonas con comportamientos diferentes de los mosquitos (como las zonas con transmisión al aire libre)
- Dado el costo relativamente elevado de aplicar un RRI, especialmente en el contexto de una resistencia creciente a los insecticidas, y cuando el RRI se aplica en zonas remotas, es necesario investigar nuevos métodos de aplicación del RRI para mejorar la relación costo-efectividad de esta intervención.

Recomandación de buena práctica clínica

Acceso a MTI o RRI a niveles de cobertura óptimos (2019)

La OMS recomienda garantizar el acceso a un control de vectores eficaz usando MTI o RRI a niveles de cobertura óptimos en todos los grupos poblacionales con riesgo de malaria en la mayoría de los contextos epidemiológicos y ecológicos.

Información Clave

Beneficios y daños

- En las zonas de la transmisión intensa de la malaria, las personas en cuyas viviendas se aplicó el RRI mostraron una incidencia de malaria inferior a la de las personas a las que se entregaron MTI. Sin embargo, es posible que la diferencia entre el RRI y los MTI en cuanto a la prevalencia del parásito sea escasa o nula. En las zonas con malaria inestable, los MTI se asociaron a una incidencia de malaria y a una prevalencia del parásito inferiores.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática. Sin embargo, tal como se ha indicado en el cuadro de evidencia para la toma de decisiones respecto a los MTI, es posible que los MTI desempeñen un papel aún no determinado en la aparición de resistencia a insecticidas en los vectores *Anopheles*; algunos usuarios afirman tener demasiado calor para poder dormir bajo ellos; y los mosquiteros nuevos que acaban de sacarse de su empaque pueden causar una irritación leve y transitoria de la piel, los ojos, la nariz, etc. De igual modo, es posible que el RRI desempeñe algún papel aún no determinado en la aparición de la resistencia a los insecticidas en los vectores *Anopheles*; el RRI requiere que los residentes autoricen a los equipos de rociado a entrar en su casa; para aplicar el RRI los residentes deben retirar sus objetos personales de la casa antes del rociado (por ejemplo, productos alimenticios); y algunas formulaciones de insecticidas dejan residuos de un aspecto desagradable en las superficies rociadas.

Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia evaluada en la revisión sistemática se clasifica como BAJA o MUY BAJA. El Grupo de Elaboración de Directrices considera que, a pesar de la certeza BAJA de la evidencia incluida en la revisión sistemática, está justificada una recomendación firme para ambas intervenciones, teniendo en cuenta el hecho de que hay un conjunto considerable de evidencia que se ha venido obteniendo a lo largo de varias décadas con ensayos de aplicación y datos de programas del RRI. El GDG considera que esta acumulación de evidencia, considerada en su conjunto, aporta una evidencia sólida respecto a la efectividad del RRI como intervención de prevención y control de la malaria, y que los MTI constituyen una intervención alternativa igualmente eficaz.

Recursos

Los recursos necesarios y otras consideraciones son similares a lo mencionado para el RRI y los MTI

Justificación

Por lo que respecta a la eficacia comparativa del RRI en comparación con los MTI, la revisión sistemática publicada en el 2010 [50] indicó que había una evidencia de una certeza tan solo baja respecto a las zonas de transmisión intensa y las zonas de transmisión inestable. Por consiguiente, no fue posible llegar a una conclusión definitiva sobre su eficacia comparativa. En consecuencia, la OMS considera actualmente que estas dos intervenciones tienen la misma eficacia y no hay una recomendación general para orientar la elección de una en vez de la otra. Las preferencias de los programas nacionales contra la malaria, sus beneficiarios o los donantes suelen basarse en factores operativos, como las dificultades percibidas o reales para su aplicación (véase el apartado 4.1.6.2) y la necesidad de prevención, atenuación y control de la resistencia a los insecticidas (véase el apartado 4.1). Las consideraciones económicas, como las relativas al costo y la relación costo-efectividad son también factores importantes en la toma de decisiones; y la elección de las intervenciones de control de vectores de la malaria debe estar, pues, incluida en un proceso de asignación de prioridades que tenga en cuenta el costo y la efectividad de todas las intervenciones disponibles para abordar la malaria y los objetivos de alcanzar el máximo impacto con los recursos disponibles. Se están llevando a cabo evaluaciones del costo y de la relación costo-efectividad de los MTI y el RRI para que sirvan de base para la actualización de las directrices.

4.1.2 Combinación mosquiteros tratados con insecticida (MTI) y rociado residual intradomiciliario (RRI)

Recomendación débil en contra , Moderada calidad de la evidencia

Priorizar la cobertura óptima con MTI o con RRI antes que la combinación de ambos (2019)

La OMS recomienda no combinar los MTI con el RRI y dar prioridad a la distribución de los MTI o del RRI con una cobertura óptima y un alto grado de calidad, en vez de introducir una segunda intervención para compensar las deficiencias en la ejecución de la primera.

En los entornos donde se ha alcanzado la cobertura óptima de MTI que se especifica en el plan estratégico, y los MTI siguen siendo eficaces, la aplicación adicional de un RRI puede tener poca utilidad para reducir la morbilidad y la mortalidad de la malaria. Dado las limitaciones de recursos existentes en todos los países donde la malaria es endémica, se recomienda que el esfuerzo se centre en la aplicación de buena calidad de los MTI o del RRI, en lugar de desplegar ambas medidas en la misma zona. Sin embargo, cabe contemplar la combinación de estas dos intervenciones para prevenir, mitigar o controlar la resistencia, si se dispone de recursos suficientes.

Consejo Práctico

Dadas las limitaciones de recursos existentes en todos los países donde la malaria es endémica, el despliegue de una segunda intervención de control de vectores agregada a la cobertura óptima de la ya existente solo debe considerarse como parte de un análisis de priorización más amplio destinado a alcanzar un impacto máximo con los recursos disponibles. En muchos entornos, un cambio de los MTI al RRI o viceversa, en lugar de su combinación, constituye probablemente la única opción económicamente viable.

Información Clave

Beneficios y daños

- En la revisión sistemática no se identificó ningún beneficio al agregar el RRI en las zonas en las que se están usando MTI tan solo de tipo piretroide.
- En las zonas donde haya resistencia confirmada a los piretroides, el RRI con un insecticida no piretroide puede aumentar la eficacia antimalárica.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática. Sin embargo, el costo de combinar dos intervenciones aumentará significativamente los costos derivados del producto y operativos.

Certeza de la evidencia

Moderada

La evidencia identificada en las revisiones sistemáticas que no muestra beneficio alguno al agregar el RRI en situaciones en las que se están usando ya los MTI es de un grado MODERADO.

Recursos y otras consideraciones

- Debe tenerse en cuenta el grado de resistencia a los piretroides y el impacto que tiene en la efectividad de los MTI con piretroides solamente.
- Es preciso conocer la resistencia del vector al principio activo del RRI propuesto.
- En situaciones de recursos limitados, es poco probable que resulte económicamente viable desplegar tanto los MTI como el RRI.
- Es importante mantener una vigilancia de lo siguiente:
 - densidades de población, TIE y comportamiento de los vectores
 - presencia de resistencia a insecticidas e investigaciones de la posible resistencia cruzada
 - control de calidad del RRI y los MTI

- cobertura (acceso y uso) de los MTI
- cobertura del RRI.

Justificación

La revisión sistemática publicada en el 2019 [53] sobre el despliegue del RRI en combinación con MTI (específicamente MTILD con piretroides solamente) aportó una evidencia indicativa de que, en entornos donde hay una cobertura óptima de MTI y los MTI siguen siendo eficaces, el RRI puede tener una utilidad limitada para reducir la morbilidad y la mortalidad de la malaria. En consecuencia, se elaboró una orientación de la OMS para resaltar la necesidad de una aplicación de buena calidad de los MTI o del RRI, en vez de desplegar ambas intervenciones en la misma zona [54]. Sin embargo, cabe contemplar la combinación de estas dos intervenciones para prevenir, mitigar o controlar la resistencia, si se dispone de recursos suficientes.

La resistencia a los insecticidas pone en peligro la efectividad de las intervenciones con insecticidas y, en consecuencia, es una consideración clave a tener en cuenta al elegir qué intervenciones de control de vectores utilizar para asegurar que se optimice su impacto. Uno de los métodos para abordar la prevención, mitigación y manejo de la resistencia a los insecticidas en los vectores es el despliegue conjunto (o la combinación) de intervenciones con diferentes insecticidas (véase el apartado 4.1 sobre “Prevención, mitigación y manejo de la resistencia a los insecticidas”). Por consiguiente, en la orientación elaborada por la OMS basada en la revisión sistemática [53], se diferencié el efecto de las intervenciones combinadas sobre la morbilidad y mortalidad de la malaria de la utilidad de este enfoque en una estrategia de control de la resistencia [54].

Se resumen a continuación las conclusiones (con una leve modificación para una mayor claridad) utilizadas para elaborar las anteriores recomendaciones:

- En los entornos con una cobertura alta de MTI donde los MTI siguen siendo eficaces, el RRI puede tener una utilidad limitada para reducir la morbilidad y la mortalidad de la malaria. Sin embargo, el RRI puede aplicarse como parte de una estrategia de MRI en las zonas donde hay MTI [19].
- Los programas de control y eliminación de la malaria deben dar prioridad al despliegue de los MTI o del RRI con una cobertura óptima y un alto grado de calidad, en lugar de introducir la segunda intervención para compensar las deficiencias en la aplicación de la primera.
- Si los MTI y el RRI se van a desplegar conjuntamente en la misma ubicación geográfica, el RRI debe realizarse con un insecticida no piretroide.
- Se necesita evidencia que permita determinar la efectividad de la combinación de RRI y MTI en los focos de transmisión de la malaria, incluidos los entornos de baja transmisión. También es necesaria evidencia procedente de entornos ecoepidemiológicos diferentes de fuera de África.
- Todos los programas de cualquier entorno de transmisión que decidan priorizar el despliegue combinado de MTI e RRI en vez de otro posible uso de sus recursos económicos deben incluir un programa riguroso de SyE (por ejemplo, una introducción de la combinación escalonada mediante cuñas) para confirmar si los insumos adicionales están alcanzando el efecto deseado. Los países que ya están usando ambas intervenciones deben emprender de igual manera una evaluación de la eficacia de la combinación en comparación con los MTI o el RRI utilizados solos.
- El enfoque de combinar intervenciones para el manejo de la resistencia se desarrolló en gran parte tomando como base la experiencia en el tratamiento de plagas agrícolas y la base de evidencia derivada de la salud pública continúa siendo débil.

Estos resultados y conclusiones se fundamentaron mediante una revisión sistemática de la evidencia publicada en el 2019 [53]. La revisión se está actualizando ahora con la evidencia aportada por nuevos ensayos clínicos realizados desde entonces. Una vez publicada, la evidencia será examinada por la OMS.

Necesidades de investigación:

- Es necesario disponer de mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de combinar un RRI no piretroide con MTI en comparación con el empleo de tan solo MTI en zonas con población de mosquitos resistentes a insecticidas.
- Determinar si se obtienen beneficios comparables (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de combinar un RRI no

piretroide con MTI en comparación con el empleo de tan solo RRI en zonas con población de mosquitos resistentes a insecticidas.

- Determinar la aceptabilidad de combinar RRI y MTI por parte de los residentes y las comunidades.
- Evaluar nuevas herramientas para la supervisión de la calidad de las intervenciones de RRI y de MTI.

Recomendación de buena práctica clínica

No reducir las intervenciones en zonas con transmisión local de la malaria (2019)

En las zonas en las que existe transmisión local de la malaria (independientemente de los niveles de transmisión previos a la intervención y actuales), la OMS recomienda no reducir las intervenciones de control de vectores. Debe establecerse como objetivo garantizar el acceso continuo a un control efectivo de los vectores de la malaria a un nivel óptimo para todos los habitantes de estas zonas

Consejo Práctico

El acceso a intervenciones de control de vectores eficaces deberá mantenerse en la mayoría de los países y lugares en que el control de la malaria haya sido eficaz. Esto incluye entornos en los que se continúa produciendo una transmisión de la malaria, así como entornos en los que la transmisión se ha interrumpido, pero persiste un cierto grado de receptividad y de riesgo de importación. La eliminación de la malaria se define como la interrupción de la transmisión local (reducción a cero de la incidencia de casos autóctonos) de una especie determinada del parásito de la malaria en una zona geográfica definida, como resultado de actividades de intervención deliberadas. Después de la eliminación, generalmente es necesario aplicar medidas de forma continua para prevenir la reinstauración de la transmisión [29]. Las intervenciones dejan de ser necesarias una vez alcanzada la erradicación. La erradicación de la malaria se define como la reducción permanente a cero de la incidencia mundial de la infección causada por cualquiera de las especies de parásitos de la malaria humana como resultado de actividades deliberadas.

En todos los países con transmisión persistente de la malaria, y en especial en los que están próximos a la eliminación, hay una necesidad fundamental de crear y mantener una capacidad sólida en el campo de la vigilancia entomológica y de la enfermedad, así como en los sistemas de salud. La capacidad de detectar y responder a los posibles resurgimientos con un control de vectores apropiado depende de que se disponga de la información entomológica necesaria (es decir, el grado de sensibilidad de los vectores a los insecticidas, así como las preferencias de los vectores en cuanto a la picadura y el reposo). Esta capacidad es necesaria también para una evaluación detallada del potencial malarígeno, que es una condición previa para determinar si puede reducirse (o focalizarse) el control de vectores.

Si se detectan zonas donde la transmisión ha sido interrumpida, la decisión de reducir el control de vectores debe basarse en un análisis detallado que incluya la evaluación de la receptividad y el riesgo de importación de la zona, así como una evaluación del sistema de vigilancia activa de enfermedades y la capacidad de manejo de los casos y de respuesta de control de vectores.

Justificación

Una revisión exhaustiva de la evidencia histórica y de los modelos matemáticos que llevó a cabo la OMS en el 2015 indicó que la desescalada del control de los vectores de la malaria se asociaba con una probabilidad elevada de resurgimiento de la enfermedad, en la mayor parte de situaciones en zonas en las que la transmisión de la malaria fuera muy baja o se hubiera interrumpido [30]. Tanto el examen de los datos históricos como los modelos de simulación indicaron claramente que el riesgo de resurgimiento era significativamente mayor cuando había valores más altos de la TIE y la tasa de importación de casos y cuando había una menor cobertura de la detección de casos activos y del tratamiento de casos. Una vez que se ha reducido la transmisión a niveles muy bajos próximos a la eliminación, asegurar un acceso óptimo al control de los vectores en los grupos poblacionales de riesgo continúa siendo una prioridad, a pesar de que el tamaño y las características demográficas de los grupos de riesgo pueden cambiar cuando se reduce la transmisión de la malaria.

A medida que disminuye la incidencia de la malaria y se consigue aproximarse a su eliminación, la heterogeneidad creciente de la transmisión dará lugar a focos en los que se mantenga la transmisión para los que puede ser necesario optimizar y potenciar el control de los vectores. Estos focos pueden deberse a una capacidad especialmente alta de los vectores, a que los servicios de prevención y tratamiento hayan quedado desfasados, a cambios en los parásitos que hagan que las estrategias actuales sean menos eficaces o a la reintroducción de parásitos de la malaria como consecuencia del movimiento de personas infectadas o de mosquitos infectados. El seguimiento de la cobertura, de la calidad y del impacto de las intervenciones de control de vectores es

esencial para mantener la eficacia del control. En otra publicación puede encontrarse una orientación para la vigilancia entomológica en todo el proceso que va del control a la eliminación [29].

Una vez alcanzada la eliminación, puede ser necesario continuar con el control de los vectores abordando grupos de población de riesgo definidos para prevenir la reintroducción o el restablecimiento de la transmisión local.

Se sabe que la transmisión de la malaria puede persistir después de la puesta en práctica de un programa de amplia eficacia frente a la enfermedad. Los orígenes y los riesgos de la transmisión residual pueden diferir según el lugar, el tiempo y los elementos incluidos en el programa contra la malaria actual. Estas diferencias pueden deberse a una combinación de los comportamientos humanos y de los mosquitos, como los que se dan cuando las personas viven en zonas forestales o no duermen en hogares protegidos o cuando las especies locales de mosquitos vectores pican o están en reposo al aire libre y, en consecuencia, evitan el contacto con el RRI o los MTI/MTILD.

Una vez alcanzada la eliminación, la cobertura óptima de control de vectores debe mantenerse en las zonas receptoras en las que haya un riesgo sustancial de reintroducción.

4.1.3 Intervenciones complementarias

Manejo de fuentes de larvas

El manejo de fuentes de larvas en el contexto del control de la malaria consiste en el manejo de las masas de agua que sean posibles hábitats larvarios para los mosquitos. Este manejo de las masas de agua se lleva a cabo para impedir el desarrollo de las etapas inmaduras (huevos, larvas y pupas) y en, consecuencia, la producción de mosquitos adultos, con el objetivo general de prevenir o controlar la transmisión de la malaria. Hay cuatro tipos de manejo de fuentes de larvas:

- modificación de hábitats: una modificación permanente del entorno, por ejemplo, la recuperación de tierras, el relleno de masas de agua;
- manipulación de hábitats: una actividad recurrente, por ejemplo, la irrigación de cursos de agua, la desobstrucción de drenajes;
- aplicación de larvicidas: la aplicación regular de insecticidas biológicos o químicos en las masas de agua; y
- control biológico: la introducción de depredadores naturales en las masas de agua.

Repelentes tópicos, ropa tratada con insecticida y repelentes nebulizables

Los repelentes tópicos, la ropa tratada con insecticida y los repelentes nebulizables son posibles métodos que se han propuesto para la prevención de la malaria en zonas donde los mosquitos vectores pican o reposan al aire libre, o pican a primera hora de la noche o de la mañana cuando las personas no están en el interior de las viviendas. Estos métodos también se han propuesto para grupos de población específicos, como las personas que viven o trabajan lejos de estructuras de vivienda permanentes (por ejemplo, migrantes, refugiados, desplazados internos, personal militar) o las que trabajan al aire libre de noche. En estas situaciones, puede reducirse la efectividad de los MTI o el RRI. También se ha propuesto el empleo de repelentes para el uso en grupos de alto riesgo, como las embarazadas. A

pesar de su potencial de proporcionar una protección individual frente a las picaduras de los vectores de la malaria, el despliegue de los métodos de protección personal mencionados en campañas de salud pública a gran escala ha sido limitado, debido, al menos en parte, a la escasez de evidencia existente sobre su utilidad de salud pública. Las dificultades para el cumplimiento diario y el uso apropiado de los repelentes parecen ser los principales obstáculos para lograr un posible impacto de este tipo [56]. El uso personal de la intervención para lograr una protección individual se enfrenta a esos mismos obstáculos.

Rociado de espacios

El rociado de espacios consiste en la liberación de insecticidas de acción rápida en el aire, en forma de humo o de pequeñas gotitas, como método para reducir el número de mosquitos adultos en las viviendas y también al aire libre. Los métodos de aplicación incluyen la nebulización térmica; la distribución de aerosoles fríos mediante pulverizadores de mano o de mochila, vehículos terrestres o medios aéreos; y el rociado repetitivo con dos o más líquidos pulverizables en una sucesión rápida. El rociado de espacios se despliega la mayor parte de las veces en respuesta a epidemias o brotes de enfermedades transmitidas por mosquitos, como el dengue.

Modificaciones de las viviendas

En el contexto del control de la malaria, las modificaciones de las viviendas se definen como cualquier cambio estructural, previo o posterior a la construcción de una casa, que impida la entrada de mosquitos o reduzca la exposición de los habitantes a los vectores, con la finalidad de impedir o reducir la transmisión de la malaria. Las modificaciones de las viviendas pueden abarcar una amplia gama de intervenciones que van desde las realizadas al inicio del diseño estructural de la casa y la elección de los materiales a utilizar, hasta las modificaciones efectuadas en hogares ya existentes, como la detección sistemática o el cierre de brechas. En el 2018, el departamento de salud pública y determinantes sociales y ambientales de la salud de la OMS publicó las directrices *WHO Housing and health guidelines* [56].

Este documento reúne la evidencia más reciente para proporcionar recomendaciones prácticas para reducir la carga que suponen para la salud las viviendas inseguras o con malas condiciones de habitabilidad. La revisión llegó a la conclusión de que la mejora del estado de las viviendas tiene un potencial de salvar vidas, prevenir enfermedades, aumentar la calidad de vida, reducir la pobreza y ayudar a mitigar el cambio climático. No obstante, se señaló que es necesaria una mayor evidencia sobre el impacto de la mejora de las viviendas en la prevención de las enfermedades transmitidas por vectores.

La evidencia disponible indica que la vivienda de mala calidad y los entornos descuidados alrededor de ella son factores de riesgo para la transmisión de varias enfermedades transmitidas por vectores como la malaria, las enfermedades por arbovirus (por ejemplo, dengue, fiebre amarilla, chikunguña y enfermedad por el virus del Zika), la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis [57]. Junto con los cielorrasos, acabados de paredes interiores y techos metálicos, el cierre de aleros abiertos, la protección de puertas y ventanas con mosquiteros o mallas y el relleno de orificios y grietas en paredes y techos, pueden reducir los puntos de acceso de los mosquitos en el hogar y reducir potencialmente la transmisión de la malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores. Una revisión reciente indicó que la calidad de la vivienda es un factor de riesgo importante para la infección de malaria en todo el espectro de endemidad de la malaria en el África subsahariana [58].

Las intervenciones estructurales en la vivienda que pueden reducir la exposición de los habitantes a los mosquitos se clasifican principalmente en dos categorías:

1. Construcción inicial:

- diseños de las casas, como casas elevadas (por ejemplo, con el empleo de pilares) y uso de menos ventanas o de ventanas más pequeñas;
- materiales de construcción, como el cemento o las paredes de ladrillo, tejados de chapa de hierro ondulada, diseño de puertas con un menor número de aberturas y cierre de los aleros para reducir al mínimo los orificios de entrada para los mosquitos.

2. Modificaciones del diseño de las casas ya existentes:

- intervenciones sin insecticidas que incluyen el filtro y la cobertura de los posibles puntos de entrada, el relleno de los aleros con fango, arena, escombros o cemento, la instalación de cielorrasos y un buen mantenimiento de las paredes rellenando cualquier grieta detectada;
- intervenciones insecticidas que incluyen el filtro con insecticidas de los puntos de entrada de los mosquitos, en especial los aleros, y la instalación en las casas de señuelos que les causen la muerte.

Es probable que las modificaciones de las viviendas tengan su máxima eficacia frente a los mosquitos que muestran conductas endófilas o endofágicas (es decir, reposo y alimentación en interiores, respectivamente).

Recomendación débil , Baja calidad de la evidencia

Aplicación de larvicidas (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional sobre la aplicación de forma regular de insecticidas biológicos o químicos en las masas de agua (aplicación de larvicidas) para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas con transmisión activa de la enfermedad, como una intervención complementaria en zonas en donde se haya alcanzado una cobertura óptima con MTI o RRI, en donde los hábitats acuáticos sean pocos, fijos y localizables, y donde su aplicación sea factible y a la vez tenga una relación costo-efectividad favorable.

Dado que la aplicación de larvicidas tan solo reduce la densidad de los vectores, no tiene el mismo potencial de impacto en la salud que tienen los MTI y el RRI (ambos reducen la longevidad del vector y proporcionan una protección frente a sus picaduras). En consecuencia, la aplicación de larvicidas no puede considerarse nunca un sustituto de los MTI o el RRI en las zonas con un riesgo importante de malaria, pero constituye una posible estrategia complementaria para el control de la malaria. En general, la aplicación de larvicidas será más eficaz en las zonas en las que los hábitats larvarios sean pocos, fijos y localizables, y es probable que sean menos factibles en zonas en las que los hábitats acuáticos sean abundantes, dispersos y variables.

Los siguientes entornos pueden ser los más apropiados para la aplicación de larvicidas como medida complementaria a utilizar juntamente con los MTI o el RRI:

- zonas urbanas: allí donde las zonas de reproducción sean relativamente pocas, fijas y localizables en relación con las viviendas (a las que se van a destinar los MTI o el RRI);
- regiones áridas: allí donde los hábitats larvarios puedan ser pocos y fijos durante gran parte del año.

Consejo Práctico

La aplicación de larvicidas tiene la máxima probabilidad de alcanzar una relación costo-efectividad favorable en las zonas urbanas donde es más probable que se den las condiciones apropiadas. La aplicación de larvicidas no se recomienda, en general, en los entornos rurales, a menos que haya circunstancias particulares que limiten los hábitats larvarios y una evidencia específica que confirme que estas medidas pueden reducir la incidencia de la malaria en el entorno local. En el [Operational manual on larval source management \[60\]](#) de la OMS del 2013 se llega a la conclusión de que los MTI y el RRI continúan siendo la base del control de los vectores de la malaria, pero el manejo de fuentes de larvas constituye una estrategia adicional (complementaria) para el control de la malaria en África. En general, la aplicación de larvicidas será más eficaz en las zonas en las que los hábitats larvarios sean pocos, fijos y localizables, y es probable que sea menos factible en zonas en las que los hábitats acuáticos sean abundantes, dispersos y variables. La determinación de si los hábitats específicos son o no apropiados para la aplicación de larvicidas debe basarse en la evaluación realizada por un entomólogo. El manual operativo de la OMS se centra en el África subsahariana, pero es probable que los principios adoptados sean válidos para otras regiones geográficas en las que se den los mismos criterios. Los siguientes entornos pueden ser los más apropiados para la aplicación de larvicidas como medida complementaria a utilizar juntamente con los MTI o el RRI:

- zonas urbanas: allí donde las zonas de reproducción sean relativamente pocas, fijas y localizables en relación con las viviendas (a las que se van a destinar los MTI o el RRI);
- regiones áridas: allí donde los hábitats larvarios puedan ser pocos y fijos durante gran parte del año.

Información Clave

Beneficios y daños

- La aplicación de larvicidas en hábitats larvarios no extensos, de menos de 1 km², puede tener un efecto de reducción de la incidencia de la malaria y la prevalencia del parásito, en comparación con lo que ocurre si no se aplican larvicidas. Sin embargo, no se sabe si tiene un efecto en los hábitats acuáticos de gran tamaño.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática. Sin embargo, la aplicación de larvicidas puede afectar a la fauna a la que no van destinados, y es posible que las comunidades no acepten su aplicación en fuentes de agua potable o de agua usada para otras finalidades domésticas.

Certeza de la evidencia

Baja

Para los hábitats larvarios de menos de 1 km², la revisión sistemática determinó que la evidencia indicativa de que la aplicación de larvicidas reduce la incidencia de la malaria es MODERADA. La certeza de la evidencia indicativa de que la aplicación de larvicidas en hábitats pequeños reduce la prevalencia del parásito se considera BAJA. En los hábitats más grandes, la evidencia de un impacto en la incidencia o la prevalencia se considera MUY BAJA.

Recursos y otras consideraciones

En el cuadro siguiente elaborado por el Grupo de Elaboración de Directrices se indican los recursos que deben tenerse en cuenta para la aplicación de larvicidas. Obsérvese que este cuadro no incluye las necesidades de recursos para la elección de los productos o la evaluación del impacto de la intervención.

Partida (recurso)	Descripción de recursos
Personal	<ul style="list-style-type: none"> • Operadores competentes, capacitados, supervisados y adecuadamente remunerados para la aplicación de larvicidas y técnicos entomológicos experimentados, divididos en distintos equipos para la vigilancia y aplicación de larvicidas • Especialistas en logística y conductores • Gestores de existencias

	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicos de mapeo y asistentes • Personal de apoyo para evaluaciones ambientales
Capacitación	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación y clasificación de los hábitats larvarios de <i>Anopheles</i> • Aplicación de larvicidas y seguridad • Muestreo entomológico e identificación de mosquitos <i>Anopheles</i> (larvas, pupas y mosquitos adultos) • Capacitación para campañas de concientización y para promover la aceptabilidad
Transporte	<ul style="list-style-type: none"> • Vehículos apropiados para proporcionar el transporte de larvicida, equipo, materiales de muestreo entomológico y trabajadores a la comunidad • Costos de mantenimiento de los vehículos • Combustible
Suministros	<ul style="list-style-type: none"> • Larvicida • EPP • Suministros entomológicos para el seguimiento larvario y la cría/mantenimiento de mosquitos adultos
Equipamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Equipamiento para aplicación de larvicidas • Equipamiento para el seguimiento de larvas, pupas y mosquitos adultos • Equipamiento para la identificación de mosquitos, por ejemplo, microscopios • Equipamiento informático y de comunicación
Infraestructura	<ul style="list-style-type: none"> • Establecimientos apropiados de almacenamiento para larvicida y equipamientos • Espacio de oficinas para la gestión • Insectario para larvas recogidas y para la cría/mantenimiento de los mosquitos
Comunicación	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación con otros ministerios y sectores, por ejemplo, medioambiente, transporte, ministerio de obras públicas/otros sectores de infraestructuras y consejos municipales/locales • Comunicación con el público en general, por ejemplo, a través del sector de la educación y de los medios de comunicación para concientizar sobre las campañas y promover la aceptabilidad • Comunicación con los líderes locales y de la comunidad
Gobernanza/gestión del programa	<ul style="list-style-type: none"> • Supervisión del mapeo y la aplicación • Supervisión del seguimiento ordinario de la población de larvas, pupas y mosquitos adultos, para evaluar el impacto entomológico • Supervisión de la evaluación del impacto medioambiental

Otras consideraciones a tener en cuenta son las siguientes:

- La determinación de si los hábitats específicos tienen o no larvas de *Anopheles* inmaduras y son apropiados para la aplicación de larvicidas es esencial y debe basarse en la opinión técnica experta y el conocimiento.

Justificación

La aplicación de larvicidas se ha desplegado para el control de la malaria en varios países, entre ellos Somalia y Sudán. Sin embargo, la revisión sistemática sobre la aplicación de larvicidas llevada a cabo en el 2019 [59] determinó que la certeza de la evidencia respecto al impacto en la incidencia de la malaria o la prevalencia del parásito era moderada o baja en los hábitats no extensos. Dado que la aplicación de larvicidas tan solo reduce la densidad de los vectores, no tiene el mismo potencial de impacto en la salud que tienen los MTI y el RRI (ambos reducen la longevidad del vector —un determinante clave de la intensidad de transmisión— y proporcionan una protección frente a sus picaduras). En consecuencia, la aplicación de larvicidas no debe

considerarse nunca un sustituto de los MTI o el RRI en las zonas con un riesgo importante de malaria.

Modificación de los hábitats larvarios o manipulación de los hábitats larvarios (2021)

No puede hacerse ninguna recomendación ya que la evidencia sobre la efectividad de una intervención específica de modificación del hábitat larvario o de manipulación del hábitat larvario para la prevención y el control de la malaria se considera insuficiente.

Consejo Práctico

Aunque la evidencia disponible que cumplía los criterios de inclusión en la revisión sistemática se consideró insuficiente para elaborar recomendaciones específicas, los programas nacionales pueden optar por el empleo de la gestión medioambiental (modificación o manipulación de hábitats) para evitar la creación y reducir la disponibilidad de hábitats larvarios, donde se considere apropiado, basándose en la orientación de expertos y en el conocimiento local. Si se emplean estrategias de este tipo, la elección de la intervención o intervenciones específicas deberá ser sumamente contextual, es decir, debe tener en cuenta el entorno específico, el tipo de intervenciones que son pertinentes para ese entorno, la necesidad de recursos y su disponibilidad, la viabilidad de las intervenciones, su aceptabilidad por parte de las partes interesadas locales y cuál puede ser su impacto en la equidad. La elección debe tener en cuenta también la experiencia previa obtenida a nivel local o procedente de otras zonas con unas características ecológicas y epidemiológicas similares en las que se hayan aplicado esas intervenciones. Además, para la elección de aquello con lo que se va a comparar deben contemplarse otras intervenciones con una relación costo-efectividad favorable conocida, por ejemplo, la aplicación de larvicidas. En los lugares en donde se adopte la decisión de invertir recursos en la modificación o la manipulación de hábitats larvarios, la intervención o las intervenciones deben diseñarse y llevarse a cabo con el objetivo explícito de generar datos para demostrar un control eficaz de la malaria y, preferiblemente, con el apoyo de datos ambientales y entomológicos como criterios de valoración secundarios.

Cuando se evalúa el impacto de la gestión medioambiental contra la malaria, es importante que las pruebas de la intervención o intervenciones que se investigan se realicen específicamente para prevenir o controlar la malaria mediante la reducción de la disponibilidad y productividad de los hábitats larvarios. Por ejemplo, los embalses se construyen generalmente con fines de ordenación del agua, riesgo o producción de energía, no para el control de la malaria. De hecho, en algunos casos, su construcción puede dar lugar a una mayor producción larvaria debido a la formación de masas de agua estancada. Sin embargo, la liberación controlada del agua embalsada de una presa se considera un caso de manipulación del hábitat, una actividad recurrente que puede controlar las larvas de mosquitos al aumentar la velocidad de flujo aguas abajo, con la finalidad de impedir el desarrollo de los mosquitos y controlar, en consecuencia, la transmisión de la malaria. Esto es uno de los ejemplos de la multitud de intervenciones que incluye la categoría amplia de modificación o manipulación de hábitats. Para poder generar evidencia respecto a la eficacia de la modificación o la manipulación de hábitats larvarios en la prevención de la malaria, y para facilitar la interpretación de la evidencia una vez generada, es importante definir bien las intervenciones que se están evaluando y, sobre todo, comparar de qué manera se ven afectadas las condiciones del agua de los hábitats larvarios en los lugares de intervención y los lugares utilizados como referencia para la comparación. Por ejemplo, si la intervención estaba orientada a aumentar el flujo de agua en zonas situadas aguas abajo, el análisis debe incluir una evaluación de si esto se logró, así como de la medida en la que ello repercutió en el desarrollo de las etapas inmaduras y adultas del mosquito y, en última instancia, de si hubo un impacto epidemiológico para el control de la malaria en las zonas de intervención en comparación con las zonas de referencia. Esta información respaldará luego la evolución de la orientación de la OMS en esta área y, en último término, servirá de guía para la elección y aplicación de intervenciones eficaces.

Información Clave

Beneficios y daños

La revisión sistemática (Martello *et al* [resultados no publicados](#)) encontró dos estudios que aportaban una evidencia de certeza baja o muy baja indicativa de que una liberación controlada del agua de embalses mediante la apertura de compuertas de inundación o aliviaderos (canales del rebosamiento) a través de los cursos de agua para irrigar zonas situadas aguas abajo puede reducir la incidencia de la malaria y la prevalencia del parásito. Ambos estudios se realizaron en entornos

muy específicos.

No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática.

Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia que indica que la liberación de agua de embalses mediante la apertura de compuertas de inundación o aliviaderos a través de los cursos de agua reduce la incidencia de la malaria o la prevalencia del parásito se considera BAJA o MUY BAJA.

Valores y preferencias

No se encontró ninguna investigación en la que se hubieran determinado preferencias o valores.

Recursos y otras consideraciones

No se encontró ninguna investigación en la que se hubiera evaluado la relación costo-efectividad o las necesidades de recursos.

Justificación

En la revisión sistemática (Martello *et al* [resultados no publicados](#)) para sustentar las recomendaciones de la OMS en este campo se encontraron solo dos estudios de comparación antes-después que cumplieran los criterios de inclusión, con unos parámetros de valoración epidemiológicos que investigaron únicamente el impacto de la manipulación/modificación de los hábitats larvarios. En otros dos estudios se combinaba la manipulación de los hábitats con la aplicación de larvicidas, por lo que no era posible separar el efecto de las dos medidas. Los dos estudios aptos para la inclusión en la revisión investigaron el impacto de la manipulación de los hábitats larvarios en la malaria (Martello, E., Yogeswaran, G. y Leonardi-Bee, J., resultados no publicados). Un estudio se realizó en una zona urbana de Filipinas en 1960 y el otro en una zona forestal de India en el 2008, en donde se aplicó también un RRI anual. Los estudios proporcionaron una evidencia de certeza baja o muy baja respecto a que una liberación controlada de agua de embalses mediante la apertura de compuertas de inundación para dar salida al exceso de agua o el empleo de aliviaderos (canales de rebosamiento) a través de los cursos de agua para irrigar automáticamente zonas situadas aguas abajo redujera la incidencia de la malaria o la prevalencia del parásito. La clasificación del grado de certeza de la evidencia se redujo debido a la falta de una aleatorización apropiada y a la presentación estadística deficiente. Estos estudios examinaron intervenciones muy específicas, cada uno de ellos en un solo lugar, lo cual limitaba la posibilidad de generalización. La revisión sistemática presentó algunos otros estudios con criterios de valoración tan solo entomológicos en los que se investigó una amplia variedad de intervenciones sumamente heterogéneas, recogidas bajo la denominación amplia de manipulación o modificación de hábitats larvarios, algunas de las cuales es posible que solamente sean aplicables en ecologías específicas. Dada la amplia variedad de intervenciones y entornos en los que puede aplicarse la manipulación o la modificación de hábitats larvarios, es probable que el posible impacto, viabilidad, aceptabilidad y necesidad de recursos para cada intervención sean sumamente diversos.

Aunque se reconoce que hay una gran cantidad de investigaciones históricas sobre gestión medioambiental de la malaria, lamentablemente esta bibliografía no era suficientemente robusta como para ser incluida en esta revisión sistemática. Por consiguiente, continúa existiendo una necesidad de demostrar de forma robusta el impacto epidemiológico de la gestión medioambiental (modificación o manipulación de hábitats) mediante la medición de la incidencia o la prevalencia de la malaria con nuevos estudios de intervención bien diseñados.

Necesidades de investigación:

El GDG promueve el financiamiento de la investigación de alta calidad sobre la repercusión de la manipulación o la modificación de hábitats en la transmisión de la malaria para sustentar la elaboración de recomendaciones específicas de la OMS en este campo. Se detectaron varias lagunas en la evidencia existente, así como las necesidades asociadas a ello:

- Determinar el posible impacto (incidencia de la malaria clínica o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o las consecuencias no pretendidas de las diferentes intervenciones.
- Es necesaria evidencia epidemiológica sobre la eficacia contra la malaria de la misma intervención aplicada en contextos diferentes (en los que las especies de vectores puedan diferir).
- Descripciones detalladas de las intervenciones desplegadas, así como de los tipos de hábitat larvarios y las especies de vectores sobre los que se actúa. Debe evaluarse el impacto de la intervención en las condiciones del agua de los hábitats larvarios, es decir, las propiedades del hábitat que la intervención pretende modificar, como el flujo de agua, el volumen, la penetración de luz solar, la salinidad u otras características físicas.
- Evidencia sobre factores contextuales, (es decir, aceptabilidad, viabilidad, uso de recursos, relación costo-efectividad, equidad, valores y preferencias) relacionados con la modificación o manipulación de hábitats larvarios

Peces larvivos (2019)

No puede hacerse ninguna recomendación ya que no se encontró evidencia alguna sobre la efectividad de los peces larvivos en la prevención y control de la malaria.

Información Clave

Beneficios y daños

- No se encontraron efectos deseables en la revisión sistemática. Sin embargo, los peces pueden ser también una fuente adicional de nutrición.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática.

El GDG reconoce que hay entornos específicos en los que actualmente se aplica esta intervención y que, en esos entornos concretos, el personal del programa considera que es efectiva.

Certeza de la evidencia

La revisión sistemática no encontró ningún estudio apto para la inclusión en el que se demostrara el efecto de los peces larvivos sobre la transmisión de la malaria o las consecuencias de la enfermedad.

Recursos y otras consideraciones

- La evidencia existente indica que esta intervención requería que los hábitats acuáticos de los mosquitos fueran grandes, permanentes y poco numerosos.
- Sería necesaria una capacidad local de cría de peces, mantenimiento de estos y supervisión de los hábitats acuáticos.
- Serían necesarias las características de los entornos en los que exista la posibilidad de que esta intervención sea aplicable.

Justificación

La revisión sistemática realizada en el 2017 sobre el uso de peces larvivos [61] no encontró ningún estudio que demostrara el impacto sobre la malaria, por lo que la evidencia existente es insuficiente para respaldar una recomendación. El GDG reconoce que hay entornos específicos en los que actualmente se aplica esta intervención y que, en esos entornos concretos, el personal del programa considera que es efectiva. En algunos de los entornos en los que están desplegándose los peces larvivos, existe evidencia derivada de los programas; sin embargo, no se consideró que fuera apropiada para la inclusión en la revisión sistemática, debido a un diseño inadecuado del estudio o a otras limitaciones. El GDG reconoce que es posible que existan datos a nivel de país/programa de los que no tenga conocimiento.

Necesidades de investigación:

- Determinar el impacto (incidencia de malaria (infección o enfermedad clínica) o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso de peces larvívoros.

Recomendación débil en contra , Baja calidad de la evidencia

Repelentes tópicos (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional contraria al despliegue de repelentes tópicos para la prevención y el control de la malaria a nivel de comunidades, en las zonas con transmisión persistente de la malaria.

Serán necesarios nuevos trabajos para investigar el posible valor para la salud pública de los repelentes tópicos para diferenciar los posibles efectos a nivel individual o de la comunidad. El análisis realizado hasta la fecha indica que no puede obtenerse ningún impacto significativo en la malaria cuando se despliega la intervención a nivel de la comunidad, debido a la necesidad de un alto grado de cumplimiento a nivel individual.

Información Clave

Beneficios y daños

- No se encontraron efectos deseables en la revisión sistemática. Tomando como base la opinión de los expertos y de manera coherente con las recomendaciones actuales de la OMS, se considera que los repelentes tópicos pueden ser útiles de todos modos para proporcionar protección personal frente a la malaria.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática.

Certeza de la evidencia

Baja

La revisión sistemática determinó que la evidencia relativa a un beneficio con el despliegue de repelentes tópicos como herramienta de prevención de la malaria en un contexto de salud pública tiene un grado de certeza BAJO.

Recursos y otras consideraciones

El cumplimiento diario de su uso continúa siendo una importante limitación.

Justificación

La evidencia derivada de ECA incluidos en la revisión sistemática realizada en el 2018 [62] aportó una evidencia de un grado de certeza bajo respecto a un posible efecto de los repelentes tópicos sobre la parasitemia de la malaria (*P. falciparum* y *P. vivax*). La evidencia existente no es lo suficientemente robusta para determinar si los repelentes tópicos tienen o no un efecto sobre la malaria clínica.

Necesidades de investigación:

- Determinar el impacto (incidencia de malaria (infección o enfermedad clínica) o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso de repelentes tópicos en las personas de entornos específicos y los grupos de población sobre los que se pretende actuar.

Recomendación débil en contra , Baja calidad de la evidencia

Ropa tratada con insecticida (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional contraria al despliegue de la ropa tratada con insecticida para la prevención y el control de la malaria a nivel de la comunidad en las zonas con una transmisión persistente de la malaria; sin embargo, es posible que la ropa tratada con insecticida aporte un beneficio como intervención destinada a proporcionar una protección personal frente a la malaria en grupos de población específicos.

A falta de mosquiteros tratados con insecticida, hay cierta evidencia que indica que la ropa tratada con insecticida puede reducir el riesgo de la infección de malaria en grupos de población específicos, como los refugiados y los militares; actualmente no está claro si los resultados son aplicables o no a la población general.

Información Clave

Beneficios y daños

- Hay cierta evidencia que respalda el uso de ropa tratada con insecticida para el control de la malaria clínica por *P. falciparum* y por *P. vivax* en campamentos de refugiados u otros entornos de catástrofes si no se dispone de MTI.
- No se encontró evidencia respecto a los efectos epidemiológicos en la población general en riesgo.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática.

Certeza de la evidencia

Baja

La revisión sistemática determinó que la evidencia relativa a un beneficio con el despliegue de la ropa tratada con insecticida en grupos de población específicos como herramienta de prevención de la malaria tiene un grado de certeza BAJO.

Recursos y otras consideraciones

Es posible que el empleo de esa ropa pueda ser beneficioso como herramienta para proporcionar una mejor protección personal contra la malaria en grupos de población específicos (refugiados, militares).

Justificación

La revisión sistemática llevada a cabo en el 2018 [62] aportó una evidencia de un grado de certeza bajo respecto a que la ropa tratada con insecticida pueda tener un efecto protector frente a los casos de *P. falciparum* y de *P. vivax*, al menos en determinados grupos de población específicos (refugiados, personal militar y otros grupos relacionados con profesiones que comportan una situación de alto riesgo) y en los lugares en los que no se están utilizando MTI. No se encontró evidencia respecto a los efectos epidemiológicos en la población general en riesgo

Necesidades de investigación:

- Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas de la ropa tratada con insecticida en la población general.
- Encontrar enfoques que permitan mejorar la aceptabilidad/comodidad y aumentar la adopción y el cumplimiento.
- Desarrollar formulaciones que mejoren la durabilidad de la eficacia insecticida.

Repelentes nebulizables (2019)

No puede hacerse ninguna recomendación ya que la evidencia sobre la efectividad de los repelentes nebulizables para la prevención y el control de la malaria se consideró insuficiente.

Información Clave

Beneficios y daños

- No se encontraron efectos deseables en la revisión sistemática. El metanálisis indicó que los repelentes nebulizables no tenían ningún impacto en la parasitemia de las especies de *Plasmodium*.
- No se detectaron efectos indeseables en la revisión sistemática.

Certeza de la evidencia

La revisión sistemática evaluó que la evidencia indicativa de que los repelentes nebulizables tienen un impacto de la malaria es de un grado de certeza MUY BAJO.

Justificación

La revisión sistemática publicada en el 2018 [62] llegó a la conclusión de que hay una evidencia con un grado de certeza muy bajo que indica que los repelentes nebulizables pueden tener una eficacia protectora frente a la parasitemia de la malaria. Por consiguiente, no puede hacerse ninguna recomendación sobre el uso de los repelentes nebulizables en la prevención y el control de la malaria hasta que se hayan llevado a cabo más estudios de evaluación de los resultados epidemiológicos en la malaria.

Necesidades de investigación:

- Determinar el impacto (incidencia de malaria (infección o enfermedad clínica) o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso de repelentes nebulizables.
- Desarrollar formulaciones de insecticidas repelentes nebulizables que proporcionen un efecto duradero.

Recomendación débil en contra , Muy baja calidad de la evidencia

Rociado de espacios (2019)

La OMS ha establecido una recomendación condicional contraria al uso del rociado de espacios para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos que viven en zonas con transmisión persistente de la malaria; en su lugar debe darse prioridad al RRI o los MTI.

Información Clave

Beneficios y daños

- No se encontraron efectos deseables en la revisión sistemática. Es probable que los efectos deseables esperados con el rociado de espacios sean escasos, ya que las formulaciones de insecticidas utilizadas son de corta duración. En general, se considera que los mosquitos *Anopheles* son menos sensibles al rociado de espacios que los mosquitos *Culex* o *Aedes*.
- No se encontraron efectos indeseables en la revisión sistemática.

Certeza de la evidencia

Muy baja

En la revisión sistemática se encontraron tan solo estudios de observación que presentaban el número de casos mensuales de malaria. Estos se clasifican como una evidencia de un grado de certeza MUY BAJO.

Recursos y otras consideraciones

- Se prevé que los costos sean altos y que la relación costo-efectividad de esta intervención sea limitada.
- Se requiere un equipamiento técnico especializado.

Justificación

En la revisión sistemática se encontraron tan solo estudios de observación, y el grado de certeza de la evidencia se consideró muy bajo [63]. La falta de datos procedentes de ECA, otros diseños de ensayo o estudios semiexperimentales ha limitado, pues, la evaluación completa de esta intervención, y la revisión llegó a la conclusión de que no se sabe si el rociado de espacios causa o no una reducción de la incidencia de malaria. Es probable que los efectos deseables esperados con el rociado de espacios sean escasos, ya que las formulaciones de insecticidas utilizadas son de corta duración. En general, se considera que los mosquitos *Anopheles* son menos sensibles al rociado de espacios que los mosquitos *Culex* o *Aedes*. El rociado de espacios se aplica con frecuencia cuando los casos están en su punto máximo, tras lo cual se produce una disminución de su número, tanto si se aplican medidas de control como si no. No obstante, el rociado de espacios se despliega a menudo como respuesta a brotes de enfermedades transmitidas por mosquitos. Debido a la gran visibilidad de esta intervención, generalmente se adopta la decisión de usar este enfoque para demostrar que las autoridades están adoptando medidas en respuesta al brote. Esta práctica debe desaconsejarse vivamente, dado que la evidencia sobre la efectividad de la intervención es limitada, el costo es elevado y existe la posibilidad de que comporte un desperdicio de los recursos. Por consiguiente, el GDG consideró necesario formular una recomendación clara en contra del rociado de espacios para el control de la malaria.

Necesidades de investigación:

- Determinar el impacto (incidencia de malaria (infección o enfermedad clínica) o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso del rociado de espacios, en especial en situaciones de emergencia.

Recomendación débil , Baja calidad de la evidencia

New

Instalación de mallas en las casas (2021)

La OMS ha establecido una recomendación condicional favorable a la instalación de mallas en las viviendas para la prevención y el control de la malaria en niños y adultos de zonas con transmisión persistente de la malaria.

Esta recomendación aborda la instalación en las casas de mallas no tratadas en los espacios de ventanas, cielorrasos, puertas o aleros, y no incluye otras formas de bloquear puntos de acceso en las casas.

Consejo Práctico

Si se está contemplando la posibilidad de la instalación de mallas en las casas como forma de prevenir la malaria, es importante determinar quién será el usuario final y de qué forma se aplicará la intervención, es decir, si será una herramienta que el programa fomenta para su aplicación por parte de las personas o la comunidad a su costa, o si la instalación de mallas en las casas se lleva a cabo como iniciativa del programa. Según el enfoque, la necesidad de recursos, la viabilidad, la aceptación y el impacto en la equidad pueden variar y será necesario tenerlo en cuenta.

La instalación de mallas en las casas puede hacerse después de la construcción o puede constituir una característica aplicada de manera general en las nuevas viviendas. La colaboración intersectorial, por ejemplo, entre los sectores de la salud, la vivienda y el medioambiente, es crucial para aplicar la instalación de mallas en las casas. También es importante considerar qué normas y

criterios es necesario establecer, llegado el caso, para los materiales y diseños empleados en la instalación de mallas, así como para los edificios.

La instalación de mallas en las viviendas debe formar parte de un enfoque de manejo integrado de vectores promovido en el marco de la Respuesta Mundial de Control de Vectores [13] y debe mantenerse el despliegue de las intervenciones recomendadas para la aplicación a gran escala (como las de MTI o RRI).

En los entornos en donde las autoridades gubernamentales nacionales o locales no puedan proporcionar la instalación de mallas en las viviendas como estrategia de salud pública (por ejemplo, debido a problemas de viabilidad/disponibilidad de recursos), deberán fomentar su empleo en las comunidades afectadas.

Si la instalación de mallas en las casas la despliegan o la adoptan las comunidades para prevenir la malaria, es necesario un seguimiento tras la distribución de la intervención para evaluar la durabilidad del material, el uso y la cobertura. Esta información debe servir para orientar la periodicidad necesaria para el reemplazo o la reparación de las mallas y para aportar información sobre la sostenibilidad de la intervención.

Información Clave

Beneficios y daños

La revisión sistemática [64] llegó a la conclusión de que la instalación de mallas en las casas puede reducir la malaria clínica y la prevalencia de parásitos de la infección, y es probable que reduzca las tasas de anemia y de inoculación entomológica.

En la revisión sistemática se observaron las siguientes consecuencias no pretendidas de la intervención:

- Un análisis combinado de los dos ensayos puso de manifiesto que las personas que vivían en casas con una instalación completa de mallas (aleros cubiertos, ventajitas y puertas) tenían una probabilidad de dormir bajo un mosquitero un 16% inferior (RR 0,84 IC del 95% 0,65 a 1,09; 2 ensayos, 203 participantes).
- En un estudio realizado en Gambia, las personas que vivían en casas en las que se instalaron mallas en los cielorrasos tuvieron una probabilidad de dormir bajo un mosquitero un 31% inferior (RR 0,69 IC del 95% 0,50 a 0,95; 1 ensayo; 135 participantes).
- En los estudios incluidos no se aportó información sobre ninguno de los demás criterios de valoración especificados *a priori* (mortalidad por cualquier causa; incidencia de otras enfermedades; efectos adversos; efectos no deseados diferentes del uso de mosquiteros).
- El GDG observó algunos otros posibles efectos no deseados, que se consideraron pequeños:
 - los habitantes de casas en las que se han instalado mallas pueden no utilizar otras intervenciones eficaces como los MTI;
 - la instalación de mallas puede reducir el flujo de aire y dar lugar a un aumento de las temperaturas interiores y una reducción de la ventilación. Como resultado de ello, los ocupantes pueden abrir las puertas y las ventanas;
 - la reducción del flujo de aire y de la ventilación pueden conducir a un aumento de los problemas respiratorios y las infecciones y un incremento de la contaminación del aire en el interior.

Certeza de la evidencia

Baja

La revisión sistemática indicó que la evidencia de un impacto de la instalación de mallas en las casas sobre la incidencia de la malaria clínica, la prevalencia de parásitos de la malaria y la TIE es de un grado de certeza BAJO. La certeza de la evidencia respecto a la reducción de la anemia se consideró de grado MODERADO.

Valores y preferencias

No se encontró ninguna investigación en la que se hubieran determinado preferencias o valores.

Recursos

La necesidad de recursos para la instalación de mallas en las casas puede depender de si la intervención la despliega el programa o es aplicada por la comunidad. En el cuadro siguiente elaborado por el GDG se indican los recursos que deben tenerse en cuenta. Obsérvese que este cuadro no incluye las necesidades de recursos para la elección de los productos o la evaluación del impacto de la intervención.

Partida (recurso)	Descripción del recurso
Personal	<ul style="list-style-type: none"> • Carpinteros/personal de la construcción/personal de comunicación competentes, capacitados, supervisados y adecuadamente remunerados • Personal de comunicación para el cambio de comportamiento (CCC) • Especialistas en logística y conductores • Demostradores/maestros • Personal de seguimiento y evaluación (SyE)
Capacitación	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación en la construcción/modificación o en las técnicas de instalación apropiadas • Capacitación para campañas de concientización y para promover la adopción
Transporte	<ul style="list-style-type: none"> • Vehículos apropiados para proporcionar el transporte de materiales y trabajadores a la comunidad para respaldar la instalación y el mantenimiento de la intervención y aportar CCC • Costos de mantenimiento de los vehículos • Combustible
Suministros	<ul style="list-style-type: none"> • Material de construcción adecuado para la instalación de mallas (como madera/malla, fijaciones, pero sin limitarse a ellos) • Materiales de CCC (por ejemplo, rotafolios, carteles, estandartes, ropa de personal) • Formularios de recogida de datos de SyE
Equipamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Herramientas/equipamiento para la construcción • Equipamiento informático y de comunicación
Infraestructura	<ul style="list-style-type: none"> • Espacio de almacenamiento para materiales de construcción • Espacio de oficinas para la gestión
Comunicación	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación con otros ministerios y sectores, por ejemplo, medioambiente, transporte, vivienda, consejos municipales/locales y proyectos de grandes infraestructuras, así como coordinación con las autoridades reguladoras de la construcción local • Comunicación con los líderes locales y de la comunidad • Comunicación con el público en general, por ejemplo, a través del sector de la educación y de los medios de comunicación para concientizar y promover la adopción
Gobernanza/gestión de programas	<ul style="list-style-type: none"> • Supervisores de construcción/instalación • Supervisión de la CCC • Apoyo de encuestas de SyE para la cobertura

Equidad

Los programas nacionales que consideran la adopción de la instalación de mallas en las viviendas como estrategia de salud pública deben evaluar cómo afectaría la aplicación de un programa de instalación de mallas a la equidad en salud en la comunidad. Dependiendo de cómo se despliegue la intervención, el efecto sobre la equidad puede variar. Por ejemplo, si se promueve que las personas apliquen mallas en las casas por sí mismas, es posible que se reduzca la equidad. Si la intervención se despliega a nivel del programa, es posible que aumente. El impacto en la equidad también puede depender de la estructura y las condiciones de las viviendas, ya que determinadas características pueden no permitir la instalación de mallas.

Aceptabilidad

Los estudios incluidos en la revisión sistemática usaron entrevistas en profundidad y reuniones de grupo para evaluar la aceptación de las intervenciones por parte de las comunidades. En ambos estudios, los participantes indicaron que la intervención redujo el número de mosquitos y de moscas en el interior de las casas. La mayoría de los participantes de ambos ensayos optaron por que se realizara la instalación de mallas tras el período del ensayo. Además, los participantes en el estudio de Gambia describieron una reducción de la entrada de otros animales, como murciélagos, cucarachas, tijeretas, salamanquesas, ratones, ratas, serpientes y sapos. En ambos ensayos, los participantes expresaron su inquietud en cuanto a que las mallas fueran dañadas por animales domésticos o por niños y se ensuciaran. En el estudio de Etiopía, algunos participantes señalaron que realizaron nuevos esfuerzos para reducir la entrada de mosquitos después de la instalación de las mallas, como rellenar aberturas de la pared con fango.

Viabilidad

Los programas nacionales que contemplen la adopción de la instalación de mallas en las viviendas como estrategia de salud pública deben evaluar lo siguiente:

- Si la estructura y el estado de las viviendas de las respectivas comunidades permiten la instalación de las mallas y si estas resultan accesibles.
- Si se dispone de los recursos suficientes, en especial en el caso de que las casas requieran una instalación de mallas hechas a medida y si es necesario rehabilitar algunas de las casas para permitir la instalación
- El nivel de convencimiento de la comunidad (aceptabilidad o voluntad de que se aplique la intervención)
- La viabilidad de la aplicación si debe hacerse a gran escala, incluido su impacto en el uso de recursos y los posibles cambios en la relación costo-efectividad del programa, pero teniendo en cuenta también los valores, preferencias y normas culturales de las principales partes interesadas.
- Cómo se proporcionará y se mantendrá la intervención.

Justificación

La revisión sistemática realizada para sustentar la orientación de la OMS en este campo encontró tan solo dos estudios publicados aptos en los que se evaluaron criterios de valoración epidemiológicos [64]. En ambos estudios se investigó la repercusión de la instalación de mallas en las casas (pantallas en ventanas, cielorrasos, puertas o aleros) con materiales sin tratar contra la malaria. La evidencia relativa a los resultados evaluados se consideró de un grado de certeza de bajo a moderado, debido al riesgo de sesgo e imprecisión. En los ensayos incluidos en la revisión sistemática, los equipos de investigación desplegaron la instalación de mallas a nivel de la comunidad y, por consiguiente, en la actualidad no hay evidencia alguna respecto a los posibles efectos beneficiosos y perjudiciales para las personas o las comunidades que despliegan la instalación de mallas por sí mismos. En la revisión se encontraron varios estudios que no se habían publicado aún sobre la eficacia de la instalación de mallas tratadas con insecticidas, tubos en los aleros u otras formas de intervención en las casas, pero no se disponía todavía de los datos para la inclusión en la revisión. El panel llegó a la conclusión de que la instalación de mallas sin tratar en las viviendas puede prevenir la malaria y reducir su transmisión. El panel consideró que los responsables de las políticas que contemplan la instalación de mallas en las casas deben evaluar la viabilidad, la aceptabilidad, el impacto en la equidad y los recursos necesarios para la instalación de mallas en su propio entorno.

Necesidades de investigación:

La OMS promueve el financiamiento de investigación de alta calidad sobre el impacto de las intervenciones incluidas en la categoría amplia de “modificaciones de la vivienda” para sustentar mejor la elaboración de recomendaciones específicas de la OMS. Hay cuatro ensayos que están a la espera de publicación y que es probable que amplíen la base de evidencia actual sobre las modificaciones de la vivienda para la prevención de la malaria y el control de su transmisión, y se apoya claramente la publicación de dichos estudios.

Se detectaron varias lagunas específicas en la evidencia existente, así como las necesidades asociadas a ello:

- mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria (infección o enfermedad clínica) o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de las intervenciones de modificación de la vivienda desplegadas de forma individual o combinada;
- es necesaria evidencia epidemiológica sobre la eficacia contra la malaria de la misma intervención aplicada en contextos diferentes (en los que las especies de vectores puedan diferir);
- evidencia sobre factores contextuales, (es decir, aceptabilidad, viabilidad, uso de recursos, relación costo-efectividad, equidad, valores y preferencias) relacionados con la instalación de mallas en las casas, así como otras intervenciones de modificación de la vivienda;
- necesidades de recursos, costos y relación costo-efectividad de diversas opciones de despliegue (a nivel de programa, de comunidad o individual) para la instalación de mallas;
- mecanismos de despliegue y aceptación por parte de las comunidades de la instalación de mallas, así como de otras modificaciones de la vivienda.

4.1.4 Otras consideraciones sobre el control de vectores

4.1.4.1 Situaciones especiales

Transmisión residual

La OMS reconoce que ni siquiera una aplicación completa de MTI o de RRI será suficiente para detener totalmente la transmisión de los parásitos de la malaria en todos los entornos [65]. Se producirá una cierta transmisión residual de parásitos de la malaria, incluso con un acceso y un uso óptimos de los MTI o en zonas con una alta cobertura de RRI. La transmisión residual se produce como resultado de una combinación de comportamientos humanos y de los vectores, por ejemplo, cuando las personas viven en zonas forestales o las visitan, o no duermen en viviendas protegidas, o cuando las especies de mosquitos vectores locales muestran uno o varios comportamientos que les permiten evitar los MTI o el RRI, como los de picar en el exterior a primera hora de la noche, antes de que las personas se hayan retirado al interior de las viviendas o reposan al aire libre.

Hay una urgente necesidad de mejorar enormemente el conocimiento de la bionomía de las diferentes especies hermanas que forman parte de los complejos de especies de vectores de la malaria, así como de nuevas intervenciones y estrategias para abordar eficazmente la transmisión residual. Mientras se obtiene este conocimiento y se desarrollan las intervenciones, los programas nacionales de control de la malaria deben priorizar la aplicación eficaz de las intervenciones actuales para reducir la transmisión hasta el nivel más bajo posible. Al mismo tiempo, deben colaborar con las instituciones académicas y de investigación para generar evidencia a nivel local sobre la magnitud del problema de la transmisión residual de la malaria, incluida la información sobre

los comportamientos humanos y de los vectores, y sobre la eficacia tanto de las intervenciones ya existentes como de las nuevas.

La transmisión residual es difícil de medir, y lo mismo ocurre con el impacto específico que tienen las herramientas complementarias en este componente de la transmisión continua. Se requieren métodos estandarizados para cuantificar y caracterizar este componente de la transmisión con objeto de evaluar la eficacia de las intervenciones únicas o combinadas para afrontar este reto biológico de la prevención y el control y eliminación de la malaria.

Epidemias y emergencias humanitarias

En la fase aguda de una emergencia humanitaria, las principales prioridades para el control de la malaria son el diagnóstico y el tratamiento realizados de forma rápida y efectiva. El control de vectores puede desempeñar también un papel importante en la reducción de la transmisión. Sin embargo, la base de evidencia existente sobre la efectividad de las intervenciones de control de vectores desplegadas en estos contextos es débil [65].

Durante la fase aguda, las decisiones sobre el control de los vectores y la prevención dependerán de lo siguiente:

- el riesgo de infecciones maláricas;
- el comportamiento de la población humana (por ejemplo, movilidad, lugares en los que se duerme o se está expuesto a los mosquitos vectores);
- el comportamiento de la población local de vectores (por

ejemplo, reposo en interiores, picadura en interiores, picadura a primera hora de la noche o más tarde durante ella);

- el tipo de refugio disponible (por ejemplo, materiales de desecho aprovechados, revestimientos de plástico, tiendas, vivienda más permanente).

El tratamiento eficaz de los casos puede complementarse con la distribución de MTI, primero a los grupos de población más susceptibles a la malaria grave, pero con el objetivo final de alcanzar y mantener una cobertura óptima. El RRI también puede aplicarse en entornos bien organizados, como los campamentos de tránsito, pero generalmente no es apropiado allí donde las viviendas están muy dispersas, son de tipo temporal (menos de tres meses) o están construidas con superficies que no son apropiadas para el rociado. El RRI es más apropiado para proteger grupos de población más grandes en entornos más compactos, en donde los refugios son más permanentes y sólidos.

Algunas intervenciones de control de vectores y medidas de protección personal se han diseñado específicamente para ser desplegadas en situaciones de urgencia extrema. A veces se proporcionan revestimientos de plástico en las primeras etapas de las emergencias humanitarias para permitir que las comunidades afectadas construyan refugios temporales. En estos nuevos asentamientos, en los que el refugio es muy básico, el uso de láminas de plástico tratadas con insecticidas (LPTI) para construir refugios puede ser un método práctico, aceptable y factible. Las lonas de polietileno laminadas impermeables, que se impregnan con un piretroide durante la fabricación, son apropiadas para construir esos albergues. Al igual que ocurre con el RRI, el uso de LPTI solamente es eficaz frente a los mosquitos que reposan en interiores, pero no se ha determinado aún el grado en el que influye en la transmisión. Por otro lado, el revestimiento de plástico tratado con un piretroide no debe desplegarse en las zonas en las que los vectores locales de la malaria son resistentes a los piretroides.

4.1.4.2 Desafíos con respecto a la implementación

El control de vectores desempeña un papel fundamental en la reducción de la transmisión y la carga de las enfermedades transmitidas por vectores, y complementa los logros de salud pública alcanzados a través del tratamiento de las enfermedades. Lamentablemente, en la actualidad se está lejos de alcanzar plenamente el potencial de efectos beneficiosos que tiene el control de vectores. La OMS ha determinado las siguientes razones de esta insuficiencia [67]:

- El conocimiento experto para implementar los programas de control de vectores continúa siendo escaso, en especial en los países de escasos recursos en los que hay una

Otra intervención que puede desplegarse en las situaciones de emergencia son las mantas o colchas impregnadas con un insecticida de larga duración. Las mantas o colchas livianas se incluyen a menudo en los kits de ayuda para emergencias. Una ventaja de las mantas y colchas es que pueden usarse en cualquier lugar en el que las personas duerman (por ejemplo, interiores, al aire libre, en cualquier tipo de refugio). Sin embargo, al igual que ocurre con las LPTI, la base de evidencia actualmente disponible respecto a la efectividad de este método es limitada. Serán necesarios datos de ECA de mantas y colchas tratadas con piretroides de larga duración y resistentes a los lavados para determinar el valor para la salud pública y formular recomendaciones específicas de políticas para tales intervenciones.

En la fase posaguda, es posible que sea viable una cobertura óptima con MTI o RRI. El despliegue de revestimientos de plástico tratados con insecticida para la construcción de refugios puede ser más práctico en las situaciones en las que el uso de MTI o la aplicación de RRI no es posible, aunque actualmente no hay ninguna recomendación de políticas de la OMS respecto a esa intervención.

Grupos migrantes y grupos involucrados en actividades de alto riesgo

Como se señaló anteriormente, los repelentes tópicos y la ropa tratada con insecticida pueden ser intervenciones prácticas para la protección personal en grupos de población específicos con riesgo de malaria debido a la exposición laboral, por ejemplo, el personal militar, los trabajadores del turno de noche o los trabajadores de silvicultura. Sin embargo, la evidencia existente no respalda el despliegue a gran escala de tales intervenciones para reducir o prevenir la infección o la enfermedad en el ser humano cuando se evalúan a nivel poblacional y son pocos los estudios que han presentado los resultados obtenidos en la enfermedad a nivel individual. Sería necesario disponer de datos indicativos de su impacto epidemiológico a fin de determinar el valor para la salud pública de las intervenciones destinadas a esos grupos.

mayor necesidad de control eficaz de las enfermedades transmitidas por vectores. En algunos casos, esto ha conducido a la aplicación de medidas de control que no son apropiadas, no están bien orientadas o se despliegan con una cobertura insuficiente. A su vez, esto ha llevado a un uso deficiente de los recursos y a veces a una contaminación evitable del entorno por insecticidas.

- La aplicación de insecticidas en la actividad agropecuaria y el manejo deficiente de los insecticidas en los programas de salud pública han contribuido a producir resistencia en los vectores de las enfermedades.

- Los programas de desarrollo, incluida la agricultura de regadío, la construcción de presas hidroeléctricas, la construcción de caminos, la tala de bosques, la creación de viviendas y la expansión industrial, son factores que influyen en las enfermedades transmitidas por vectores, pero rara vez se aprecian las oportunidades que surgen para una colaboración intersectorial y para la adopción de estrategias distintas de las basadas en el uso de insecticidas.

Aceptabilidad, participación y consideraciones éticas

La aceptabilidad e idoneidad para los usuarios finales de las intervenciones de control de vectores que se incluyen en las directrices se examinaron al elaborar los marcos de evidencia para la toma de decisiones, como parte del proceso de clasificación de la evaluación, elaboración y análisis de recomendaciones conocido como GRADE por su sigla en inglés.

Los MTI son en general aceptables para la mayoría de las comunidades. En muchos países donde la malaria es endémica, los mosquiteros no tratados se habían venido utilizando durante muchos años antes de la introducción de los MTI e, incluso allí donde no hay antecedentes prolongados de su empleo, han pasado a ser herramientas familiares para la prevención de las picaduras de mosquitos. Es frecuente que las personas aprecien la mayor privacidad que les proporciona un mosquitero, así como su eficacia para el control de otros insectos molestos. En los climas muy cálidos, los MTI pueden resultar menos aceptables, ya que se perciben como un impedimento para el flujo de aire, que hace que haya demasiado calor para permitir un sueño cómodo. En las zonas donde las densidades de mosquitos son bajas o donde la transmisión de la malaria es baja, las personas y las comunidades pueden percibir un menor efecto beneficioso con el empleo de mosquiteros.

La aceptación del RRI por parte de las comunidades es fundamental para el éxito del programa, en especial teniendo en cuenta que comporta una perturbación en el hogar, y requiere que los residentes retiren ciertos artículos y permitan la entrada de los equipos de rociado en todas las habitaciones de la casa. El rociado repetido y frecuente de las casas a lo largo de períodos prolongados puede conducir a que sea rechazado por los habitantes. La aceptación reducida ha sido un impedimento para la aplicación eficaz del RRI en diversas partes del mundo [68].

La aplicación de larvicidas para el control de los vectores de la malaria no se está desplegando actualmente al mismo nivel que los MTI o el RRI, por lo que muchas comunidades están poco familiarizadas con ello. Es probable que la aplicación de larvicidas resulte más aceptable en las comunidades en las que se conoce bien el ciclo de vida de los mosquitos y su relación

con la transmisión de la malaria u otras enfermedades. Los miembros de la comunidad pueden estar preocupados por la aplicación de larvicidas al agua potable u otras fuentes de agua para uso doméstico. Es necesario un programa de sensibilización de las comunidades bien diseñado que consiga que las comunidades comprendan toda la intervención y que aborde cualquier inquietud existente respecto a los aspectos de salud y de seguridad.

La participación de las comunidades en la aplicación de las intervenciones de control de vectores se realiza a menudo en forma de “instrucción” e “información”, con una toma de decisiones acerca de la necesidad de las intervenciones que se lleva a cabo a nivel internacional y nacional. Tener en cuenta los criterios de las comunidades sobre las intervenciones recomendadas puede promover una aceptación y un buen cumplimiento de la intervención. En lo posible, deberá incluirse un mayor nivel de participación (por ejemplo, consulta, inclusión y toma de decisiones compartida) en el desarrollo futuro de nuevas y mejores intervenciones de control de vectores, desde su inicio y en las etapas de planificación y de aplicación.

La OMS reconoce que la formulación de políticas apropiadas a menudo requiere, además de la evidencia científica, una consideración explícita de las cuestiones éticas. Sin embargo, los aspectos éticos de interés para el control y la investigación de las enfermedades transmitidas por vectores no han sido objeto anteriormente del análisis necesario para mejorar los programas de salud pública. Por otro lado, los Estados Miembros de la OMS carecen de orientaciones específicas en este campo. La 70.ª Asamblea Mundial de la Salud [69] solicitó al Director General de la OMS que “siga elaborando y difundiendo orientaciones normativas, proporcionando asesoramiento sobre políticas y formulando orientaciones en materia de aplicación con miras a ayudar a los Estados Miembros a reducir la carga y la amenaza que representan las enfermedades transmitidas por vectores y, en particular, a reforzar la capacidad y los medios de los recursos humanos para llevar a cabo controles antivectoriales que sean eficaces, localmente adaptados, sostenibles y apropiados desde el punto de vista ético; [...] que examine las cuestiones y los aspectos éticos asociados a la aplicación de nuevos enfoques al control de los vectores con el fin de elaborar estrategias y soluciones de mitigación, y que proporcione orientaciones técnicas al respecto; y que emprenda un examen de los aspectos éticos y las cuestiones conexas asociados a la aplicación del control de vectores, en el que se abordarán los determinantes sociales de la salud, con el fin de diseñar estrategias de mitigación y soluciones para atajar las desigualdades sanitarias”. Como primera medida para formular las directrices apropiadas en los próximos dos años, la OMS convocó una reunión para la determinación del alcance, destinada a determinar los aspectos éticos asociados con las enfermedades transmitidas por vectores [70]. Se ha emprendido un trabajo adicional para

elaborar orientación al respecto. Cuando se disponga de ella, se reflejará en las directrices.

Los aspectos éticos específicos asociados con el control de vectores que se identificaron en la reunión de febrero del 2017 incluyen la ética del control de vectores coercitivo u obligado, el despliegue de los insecticidas (y la resistencia creciente de los vectores a los insecticidas) y la investigación o el despliegue de nuevas tecnologías de control de vectores. Los mosquitos modificados genéticamente son una de estas innovaciones que plantea posibles retos, como los de la forma de impedir su propagación más allá de la zona geográfica propuesta como objetivo y limitar sus posibles efectos sobre la fauna local. La OMS ha establecido un proceso de evaluación robusto para las nuevas intervenciones de control de vectores [31] con objeto de garantizar que se evalúen completa y adecuadamente antes de que se establezca recomendación alguna de la OMS para su implementación.

Equidad, género y derechos humanos

El objetivo de todo el trabajo de la OMS es mejorar la salud de la población y reducir las inequidades en materia de salud. Las mejoras sostenidas del bienestar físico, mental y social requieren acciones en las que se preste una atención minuciosa a la equidad, los principios de los derechos humanos, el género y otros determinantes sociales de la salud. En el 13º Programa General de Trabajo de la OMS se expresa un mayor énfasis en la equidad, los derechos humanos, el género y los determinantes sociales.

Para conseguir este resultado, la OMS está comprometida en la elaboración de una orientación sobre la integración de enfoques sostenibles que impulsen la equidad en salud, promuevan y protejan los derechos humanos, sean sensibles a las cuestiones de género y aborden los determinantes sociales en los programas de la OMS y en los mecanismos institucionales; fomentando análisis desagregados de los datos y realizando un seguimiento de las desigualdades en la salud; y proporcionando una orientación sobre la integración de enfoques sostenibles para fomentar la equidad en la salud, promover y proteger los derechos humanos, ser sensibles a las cuestiones de género y abordar los determinantes sociales en el apoyo de la OMS a nivel de los países [70].

La OMS aboga por una cobertura óptima de las intervenciones de control de vectores recomendadas. En consecuencia, se prevé que el control de vectores de la malaria se aplique sin discriminaciones por motivos de edad, sexo, origen étnico, religión u otras características. En algunos casos, es necesario un esfuerzo especial para llegar a grupos de población que están aislados geográficamente o que adoptan un estilo de vida nómada.

A diferencia de la situación observada respecto a la tuberculosis y la infección por el VIH, la malaria no se ha asociado a una discriminación sistemática de las personas o

grupos que se supone que tienen un riesgo elevado de infección. Sin embargo, la malaria afecta de forma desproporcionadamente alta a los grupos más vulnerables, incluidos los de población rural pobre, las embarazadas, los niños, los migrantes, los refugiados, los presos y las poblaciones indígenas. En estos grupos de población, la desigualdad social y la marginación política pueden impedir el acceso a los servicios de la salud y es posible que existan otros obstáculos generados por el idioma, la cultura, un saneamiento deficiente, la falta de acceso a la información de salud, la falta de consentimiento informado para realizar las pruebas y aplicar los tratamientos, y la incapacidad de asumir los costos de los servicios médicos. Cada vez se recomienda más a los programas nacionales de control de la malaria que identifiquen los grupos vulnerables y las situaciones de acceso desigual a los servicios, y que diseñen métodos, estrategias y actividades específicas para eliminar las desigualdades en materia de derechos humanos y las relacionadas con el género.

Consecuencias en cuanto a recursos y asignación de prioridades

En esta edición de las directrices, las consecuencias en cuanto a los recursos y la relación costo-efectividad de las intervenciones de control de vectores se abordaron en gran parte a través de la opinión de los expertos del GDG debido a que los datos disponibles para sustentar los exámenes eran limitados. Aunque se reconoce que, en lo posible, las consideraciones sobre los recursos deben basarse en la evidencia, cuando se redactó este documento no estaba suficientemente claro cómo combinar y presentar estos datos al GDG ni cómo reflejarlos en las directrices. En las futuras actualizaciones de las directrices, está previsto que esta área se amplíe tanto en para las recomendaciones nuevas como para las existentes.

La revisión sistemática más reciente sobre el costo y la relación costo-efectividad de las intervenciones de control de vectores se publicó en el 2011 y se basó en los datos extraídos de estudios publicados entre 1990 y 2010 [71]. La evidencia total recogida fue la relativa al uso de MTI/MTILD e RRI en unos pocos lugares del África subsahariana. Los autores observaron grandes diferencias en los costos de la aplicación de las intervenciones, que reflejaban no solo los diferentes contextos sino también los diversos tipos de metodologías de determinación de costos empleadas; estos estudios rara vez se realizaron juntamente con evaluaciones clínicas y epidemiológicas. La revisión puso de manifiesto que, si bien los MTI/MTILD y el RRI mostraron de manera uniforme una relación costo-efectividad favorable en los diversos estudios, la evidencia existente para determinar su relación costo-efectividad comparativa era insuficiente. El Programa Mundial sobre Malaria, de la OMS, está colaborando con los asociados para actualizar la revisión de la evidencia sobre costos y relación costo-efectividad de las intervenciones de control de vectores como parte de una revisión sistemática

más amplia que se está llevando a cabo sobre el costo y la relación costo-efectividad de las intervenciones de control de la malaria, y dicha revisión se tendrá en cuenta en las futuras deliberaciones del GDG. El Programa Mundial de Malaria está colaborando también con los asociados para conseguir que se mantenga la base de datos interna de evidencia sobre costos y relación costo-efectividad de las intervenciones de control de la malaria, para que pueda servir de apoyo en las futuras deliberaciones del GDG. También se ha previsto que las revisiones sistemáticas encargadas en el futuro incluyan una búsqueda bibliográfica sobre el costo y la relación costo-efectividad de las intervenciones que se consideren. Esta información se recopilará con anterioridad a las reuniones del GDG para que sea tenida en cuenta como parte de la evidencia en la que se basa la decisión, junto con otros tipos de evidencia para una determinada intervención, como los relativos al impacto epidemiológico, la aceptabilidad, la viabilidad y el impacto en la equidad. Además, está previsto que se aborden gradualmente las lagunas existentes en la evidencia económica para las recomendaciones aprobadas anteriormente, mediante búsquedas bibliográficas sistemáticas de estudios que aporten mayor evidencia en este campo.

Dado que las consideraciones relativas a los recursos son específicas del contexto en gran medida y que el contenido de las directrices no será suficiente para sustentar la priorización de los recursos al nivel subnacional o nacional, el Programa Mundial sobre Malaria está realizando nuevos trabajos para respaldar la toma de decisiones a nivel de los países como parte de la iniciativa de la carga alta al impacto alto, y ampliará esta labor con especial énfasis en fundamentar el despliegue de un número cada vez mayor de intervenciones en los diferentes contextos.

Recursos humanos y capacidad entomológica

En el documento sobre la [Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030](#) [13] se señala que un control de vectores eficaz y sostenible solamente puede alcanzarse con los

recursos humanos suficientes, una infraestructura que los respalde y un sistema de salud funcional. Una evaluación de las necesidades de control de vectores [15] ayudará a evaluar la capacidad actual, definir las necesidades para llevar a cabo las actividades propuestas, identificar las oportunidades existentes para mejorar la eficiencia en el control de vectores y orientar la movilización de recursos.

La elaboración de un inventario de los recursos humanos, infraestructurales (insectario en funcionamiento y laboratorio entomológico para la identificación de especies y las pruebas de resistencia, vehículos, equipo de rociado, etc.), institucionales y económicos disponibles; así como la evaluación de las estructuras organizativas existentes para el control de vectores, son pasos iniciales esenciales. El inventario debe abarcar todos los recursos disponibles a nivel nacional y subnacional, incluidos los distritos. Debe realizarse una evaluación más amplia de los recursos pertinentes disponibles fuera del programa de control de las enfermedades transmitidas por vectores, incluidos los existentes en ayuntamientos, ministerios distintos del de salud, centros de investigación y asociados para la aplicación. También es importante llevar a cabo una evaluación de las estructuras de las carreras profesionales dentro de los programas nacionales y subnacionales. Debe formularse un plan global para promover la capacidad humana, infraestructural e institucional necesaria dentro de los programas. El plan debe determinar cualquier recurso adicional y los costos asociados que sean necesarios para alcanzar los objetivos deseados y plantear claramente las responsabilidades y atribuciones de los diferentes puestos de trabajo requeridos.

Deben determinarse las prioridades de formación de capacidad para el personal existente a través de una evaluación integral de las necesidades de capacitación liderada por el ministerio de salud y de manera coherente con lo establecido en la orientación de la OMS existente [73].

4.1.4.3 Seguimiento y evaluación del control de vectores

El seguimiento incluye la recopilación y la notificación sistemática de los datos para determinar los avances alcanzados en la ejecución de un programa o estrategia. La evaluación incluye un examen riguroso y la atribución a un programa o una estrategia del impacto alcanzado. La combinación de seguimiento y evaluación facilita la comprensión de la relación causa-efecto entre la aplicación de la intervención y el impacto, y se emplea para orientar la planificación y la aplicación, para evaluar la efectividad, para determinar los ámbitos de mejora y para contabilizar los recursos empleados.

El seguimiento y evaluación de las intervenciones de control de

vectores se abordan detalladamente en el [Manual de referencia para la vigilancia, el seguimiento y la evaluación de la malaria](#) [29]. Además, a continuación, se presenta una breve sinopsis de la garantía de la calidad.

Garantía de la calidad de las intervenciones de control de vectores

La garantía de la calidad es la implementación de actividades sistemáticas y bien planificadas para evitar que servicios o productos tengan una calidad inferior a la pretendida.

Una efectividad inferior a la esperada puede deberse a diversos factores relacionados con la puesta en práctica de la actividad.

Entre ellos se encuentran la aplicación incorrecta de la intervención, una planificación inadecuada de las compras, una mala calidad de los productos desplegados y la falta de obtención de una cobertura óptima. Los esfuerzos por alcanzar la garantía de la calidad deben ser continuos, sistemáticos e independientes. Es necesario un seguimiento y una supervisión continuos para conseguir que el personal tenga la capacitación suficiente y siga las directrices técnicas para la aplicación de los plaguicidas y para la seguridad personal. Los programas de control de vectores deben incluir un programa de garantía de la calidad diseñado para realizar un seguimiento de la efectividad de las actividades de control. Un programa de garantía de la calidad debe hacer un seguimiento del desempeño de quienes lo aplican y de los resultados de control obtenidos.

El sistema de garantía de calidad para organismos de compras del modelo de la OMS [72] detalla los pasos y los procesos de la garantía de la calidad necesarios para la compra de productos farmacéuticos y medios de diagnóstico, pero los principios son igualmente aplicables a los productos de control de vectores.

Para los productos de control de vectores, los elementos clave de la garantía de la calidad son los siguientes:

- La contratación externa tan solo de productos precalificados por la OMS para su despliegue para el control de los vectores de la malaria.
- Solicitar al proveedor/fabricante que proporcione un certificado de análisis para cada lote del producto realmente suministrado.
- Inspección y muestreo previos al envío según la orientación de la OMS o las normas de la Organización Internacional de Normalización (ISO), realizados por un agente de muestreo independiente.
- Pruebas realizadas antes del envío realizado por un laboratorio de control de calidad independiente (precalificado por la OMS, o acreditado por las normas ISO 17025 o las Buenas Prácticas de Laboratorio) para determinar que el producto se ajusta a las especificaciones aprobadas, según los métodos de prueba de OMS/CICAP.
- Las pruebas realizadas a la recepción en el país (pruebas de control de calidad posteriores al envío) solo deben llevarse a cabo si se han detectado riesgos específicos relacionados con el transporte o hay inquietudes específicas sobre el posible rendimiento del producto que justifiquen este gasto adicional.
- Las condiciones de la convocatoria de ofertas deben incluir provisiones para el reemplazo sin cargo de las remesas que no satisfagan las verificaciones de control de calidad y el desecho de los lotes rechazados.
- Puede ser necesaria una vigilancia poscomercialización, según cuál sea el producto y el contexto, para llevar a cabo un seguimiento del funcionamiento a lo largo del tiempo, con objeto de garantizar que los productos

continúan cumpliendo sus especificaciones o el rendimiento recomendado, según lo establecido por la OMS. En el caso de los MTI, esto puede requerir la realización de pruebas tanto de la durabilidad física como de la eficacia insecticida. En el caso de los productos de RRI, deben realizarse periódicamente pruebas de la eficacia biológica en superficies de distinto tipo (por ejemplo, fango, ladrillo) tratadas, según corresponda, aplicando los métodos de la OMS cuando se introduzca por primera vez un insecticida en un país. La medición posterior de la pérdida progresiva de actividad insecticida en las superficies tratadas solamente debe hacerse en caso necesario, ya que comportará un gasto adicional. Los países pueden dar prioridad a la vigilancia poscomercialización en los casos en los que no haya datos específicos del país sobre determinados MTI o productos de RRI, o allí donde pueda haber datos testimoniales de un mal funcionamiento de determinados productos. Debe llegarse a un acuerdo sobre la necesidad y el alcance de las actividades propuestas por parte de todas las partes interesadas del país, incluida la autoridad regulatoria nacional. Todas las evaluaciones deben seguir lo establecido en la orientación de la OMS.

La garantía de la calidad de la aplicación sobre el terreno de las intervenciones de control de vectores debe ser parte integrante de la estrategia del programa nacional y debe incluir lo siguiente:

- una capacitación de alta calidad de todo el personal que interviene en la aplicación sobre el terreno de las intervenciones de control de vectores;
- una supervisión, vigilancia y seguimiento regulares de las operaciones realizadas sobre el terreno;
- pruebas periódicas de la calidad de las operaciones de RRI mediante el ensayo biológico de cono de la OMS de las superficies rociadas;
- determinaciones periódicas de la concentración de insecticidas en los MTI con el empleo del ensayo biológico de cono de la OMS o de un análisis químico.

El ensayo biológico de cono de la OMS (preferiblemente con el empleo de anofelinos plenamente sensibles obtenidos de insectarios) es en la actualidad la única herramienta disponible para la evaluación de la eficacia biológica de los MTI y de la calidad de la aplicación de los insecticidas del RRI en las paredes y otras superficies internas. Se están desarrollando análisis colorimétricos con el objetivo de cuantificar con rapidez la cantidad de insecticida presente en una pared rociada sobre el terreno, sin necesidad de un ensayo biológico en mosquitos vivos. Estos análisis colorimétricos, cuando se disponga de ellos, deberán permitir a los programas aumentar la rapidez y facilidad de realización de las pruebas de garantía

de la calidad de las aplicaciones de RRI.

4.1.5 Necesidades de investigación

El proceso de elaboración de las directrices de la OMS para nuevas intervenciones de control de vectores se basa en la evidencia procedente de dos estudios bien diseñados y realizados, con criterios de valoración epidemiológicos, para demostrar el valor para la salud pública de la intervención. Si los dos estudios iniciales generan resultados contradictorios o no coherentes o tienen limitaciones en su diseño que impidan realizar una evaluación completa del posible valor para la salud pública de una intervención, pueden ser necesarios nuevos ensayos con criterios de valoración epidemiológicos. En consecuencia, la OMS promueve el uso de diseños de estudio apropiados, incluida la generación de datos iniciales y períodos de seguimiento apropiados que tengan en cuenta las características de la intervención y su despliegue propuesto, la durabilidad esperada/eficacia residual y los intervalos de reposición, así como las características epidemiológicas (por ejemplo, intensidad de transmisión del agente patógeno) del lugar de estudio elegido. La OMS recomienda que se realicen estudios con una duración que aumente al máximo la probabilidad de que se alcancen de forma robusta los objetivos del estudio y el poder estadístico pretendido, con objeto de fortalecer la evidencia utilizada para sustentar las deliberaciones de un GDG respecto a una posible recomendación de la OMS. Se requieren descripciones detalladas del entorno, las intervenciones desplegadas y las especies de vectores previstas. Se recomienda a los investigadores que comuniquen a la OMS su diseño de estudio y metodología antes de iniciar el estudio, con objeto de permitir que el Grupo Consultivo sobre Control de Vectores valide si es probable que los datos generados vayan a aportar una evidencia de calidad para sustentar luego la elaboración de una recomendación de la OMS. Deben utilizarse normas de alta calidad de investigación al realizar, analizar y presentar los estudios, de tal manera que se asegure que estos tengan el poder estadístico suficiente y se empleen los métodos de aleatorización y los análisis estadísticos apropiados. La OMS requiere que los estudios se lleven a cabo cumpliendo las normas éticas internacionales y de buenas prácticas clínica y de laboratorio. Puede consultarse una mayor información sobre las normas de calidad para la evaluación de intervenciones de control de vectores en [Norms, standards and processes underpinning WHO vector control policy development](#) [31].

Intervención	Necesidades de investigación
MTI con piretroides solamente	Determinar el impacto (incidencia de la malaria [infección o enfermedad clínica] y prevalencia de la infección de malaria),

	así como los posibles daños y las consecuencias* no pretendidas de los nuevos tipos de mosquiteros e insecticidas en zonas en las que la resistencia a los piretroides es elevada
	Determinar la eficacia y la durabilidad comparativas de diferentes tipos de mosquiteros
	Determinar la efectividad de los mosquiteros en situaciones de transmisión residual o al aire libre
	Determinar el impacto de los MTI en los puntos críticos de transmisión y en contextos de eliminación.
Mosquiteros tratados con piretroides y PBO	Es necesario disponer de mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de los mosquiteros con piretroides y PBO
Rociado residual intradomiciliario (RRI)	Mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] y la prevalencia de la infección de malaria) así como sobre los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas del RRI
	Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] y la prevalencia de la infección de malaria) así como sobre los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas del RRI en zonas urbanizadas en las que se modifica el diseño de las viviendas.
	Determinar el impacto (incidencia de la malaria [infección o enfermedad clínica] y prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles daños y las

	<p>consecuencias no pretendidas del uso del RRI con el empleo de nuevos insecticidas en zonas en las que los mosquitos sean resistentes a los insecticidas desplegados actualmente</p>	<p>Aplicación de larvicidas</p>	<p>Es necesario disponer de mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de los larvicidas.</p>
	<p>Determinar el impacto (incidencia de la malaria [infección o enfermedad clínica] y prevalencia de la infección de malaria) del RRI en zonas con comportamientos diferentes de los mosquitos (como las zonas con transmisión al aire libre)</p>	<p>Manipulación/modificación de hábitats larvarios</p>	<p>Evaluación de nuevas tecnologías para la determinación de los hábitats acuáticos</p> <p>Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso de diferentes intervenciones</p> <p>Es necesaria evidencia epidemiológica sobre la eficacia contra la malaria de la misma intervención aplicada en contextos diferentes (en los que las especies de vectores puedan diferir).</p>
	<p>Dado el costo relativamente elevado de aplicar un RRI, especialmente en el contexto de una resistencia creciente a los insecticidas, y cuando el RRI se aplica en zonas remotas, es necesario investigar nuevos métodos de aplicación del RRI para mejorar la relación costo-efectividad.</p>	<p>Peces larvívoros</p>	<p>Son necesarias descripciones detalladas de las intervenciones desplegadas, así como de los tipos de hábitat larvarios y las especies de vectores sobre los que se actúa. Debe evaluarse el impacto de las intervenciones en las condiciones del agua de los hábitats larvarios, es decir, las propiedades del hábitat que la intervención pretende modificar, como el flujo de agua, el volumen, la penetración de luz solar, la salinidad u otras características físicas.</p> <p>Se necesita evidencia sobre factores contextuales, (es decir, aceptabilidad, viabilidad, uso de recursos, relación costo-efectividad, equidad, valores y preferencias) relacionados con la modificación o manipulación de hábitats larvarios</p>
<p>Combinación de RRI y MTI</p>	<p>Es necesario disponer de mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de combinar RRI con un insecticida no piretroide con MTI en comparación con el empleo de tan solo MTI en zonas con población de mosquitos resistentes a insecticidas.</p>		<p>Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso de peces larvívoros</p>
	<p>Determinar si se obtienen beneficios comparables (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria), así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de combinar un RRI no piretroide con MTI en comparación con el empleo de tan solo RRI en zonas con población de mosquitos resistentes a insecticidas.</p>		
	<p>Determinar la aceptabilidad de combinar RRI y MTI por parte de los residentes y las comunidades.</p>		
	<p>Evaluar nuevas herramientas para la supervisión de la calidad de las intervenciones de RRI y de MTI.</p>		

Repelentes tópicos	Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso de repelentes tópicos en las personas de entornos específicos y los grupos de población sobre los que se pretende actuar.	Modificaciones de las viviendas	Es necesaria mayor evidencia sobre el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos nocivos o consecuencias no pretendidas de las intervenciones de instalación de mallas en las casas u otras modificaciones de la vivienda desplegadas de forma individual o combinada.
Ropa tratada con insecticida	Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas de la ropa tratada con insecticida en la población general		Es necesaria evidencia epidemiológica sobre la eficacia contra la malaria de la misma intervención aplicada en contextos diferentes (en los que las especies de vectores puedan diferir)
	Encontrar enfoques que permitan mejorar la aceptabilidad/conveniencia y aumentar la adopción y el cumplimiento		Se necesita evidencia sobre factores contextuales, (es decir, aceptabilidad, viabilidad, uso de recursos, relación costo-efectividad, equidad, valores y preferencias) relacionados con la instalación de mallas en las casas y otras intervenciones de modificación de las viviendas.
	Desarrollar formulaciones que mejoren la durabilidad de la eficacia insecticida.		Determinar las necesidades de recursos, costos y relación costo-efectividad de diversas opciones de despliegue (a nivel de programa, de comunidad o individual) para la instalación de mallas.
Repelentes nebulizables	Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso de repelentes nebulizables		Desarrollar mecanismos de despliegue y aceptación por parte de las comunidades de la instalación de mallas, así como de otras modificaciones de la vivienda.
	Desarrollar formulaciones de insecticidas repelentes nebulizables que proporcionen un efecto duradero.		
Repelentes en general	Generar evidencia epidemiológica o entomológica que indique si los repelentes desvían o no a los mosquitos de la malaria de las zonas tratadas a una zona aledaña sin tratar.	Manejo de la resistencia a los insecticidas	Determinar el impacto (incidencia de la malaria [infección o enfermedad clínica] y prevalencia de la infección de malaria) de diferentes estrategias para el manejo de la resistencia a los insecticidas, como el uso de rotaciones de los insecticidas, mosaicos, etc.
Rociado de espacios	Determinar el impacto (incidencia de malaria [infección o enfermedad clínica] o prevalencia de la infección de malaria) así como los posibles efectos perjudiciales o consecuencias no pretendidas del uso del rociado de espacios, en especial en situaciones de emergencia		Determinar el impacto de la resistencia a los insecticidas en determinados resultados clave (mortalidad por malaria, enfermedad clínica y prevalencia de la infección).

* Los efectos nocivos/consecuencias no deseadas pueden

consistir en efectos indeseables en las personas, la comunidad, la bionomía de los mosquitos y el medioambiente.

Otras necesidades de investigación y lagunas existentes en la evidencia para las que es necesaria una actualización de la orientación aportada que se observaron fueron las siguientes:

- evidencia sobre el vínculo o la correlación entre los criterios de valoración epidemiológicos y entomológicos utilizados para demostrar el impacto obtenido;
- evidencia sobre factores contextuales, (es decir, dificultades y oportunidades estructurales, aceptabilidad, viabilidad, uso de recursos, relación costo-efectividad, equidad, valores y preferencias en diversos contextos) relacionados con diferentes intervenciones de control de vectores;
- evidencia que respalde los recursos indicados y otras consideraciones relativas al uso de recursos presentadas para cada una de las intervenciones recomendadas, con objeto de facilitar la orientación respecto a la asignación de prioridades en las intervenciones (siempre que sea posible, utilizando ejemplos presentados en otras orientaciones y directrices de la OMS); y
- evidencia relativa a los beneficios (incidencia de malaria clínica o prevalencia de infección de malaria) así como a los efectos nocivos/consecuencias no pretendidas del despliegue de intervenciones en situaciones especiales. Por ejemplo, a) intervenciones diseñadas para controlar la transmisión de la malaria al aire libre, y b) protección de grupos específicos con una exposición laboral alta a la malaria.

4.2 Quimioterapia preventiva y administración masiva de medicamentos

La quimiopreención es el uso de antimaláricos para la profilaxis y para el tratamiento preventivo. El uso de medicamentos para la quimioprofilaxis no se aborda detalladamente en las directrices actuales, aparte de la siguiente descripción breve de las condiciones generales de uso.

La malaria puede prevenirse tomando medicamentos que inhiben el desarrollo de la fase hepática (preeritrocítica) (profilaxis causal) o medicamentos que causan la muerte del parásito en las fases hemáticas asexuadas (profilaxis supresora). Los productos profilácticos causales (atovaquona + proguanil, primaquina) pueden suspenderse poco después de salir de una zona endémica, mientras que los productos profilácticos supresores deben tomarse durante al menos 4 semanas después de salir de la zona, para eliminar las formas asexuadas del parásito que salen del hígado semanas después de la exposición. Para los viajeros, la quimioprofilaxis se inicia antes de entrar en la zona endémica con objeto de evaluar la tolerabilidad y para que los fármacos de eliminación lenta se acumulen hasta alcanzar las concentraciones terapéuticas.

Los tratamientos preventivos previenen la enfermedad malárica al alcanzar niveles terapéuticos del medicamento en la sangre durante la totalidad del período de máximo riesgo. Los tratamientos quimioprofilácticos de la malaria actualmente recomendados por la OMS incluyen el tratamiento preventivo intermitente de la malaria en el embarazo (TPIe), el tratamiento preventivo intermitente de la malaria en lactantes (TPII) y la quimiopreención estacional de la malaria (QEM).

Administración masiva de medicamentos para reducir la morbilidad y la mortalidad

La administración masiva de medicamentos antimaláricos (AMM) se ha usado ampliamente en diversas formas durante los últimos 80 años. El objetivo es proporcionar concentraciones terapéuticas de medicamentos antimaláricos a la mayor parte posible de la

población destinataria, con objeto de curar cualquier infección asintomática y, asimismo, prevenir la reinfección durante el período de profilaxis postratamiento [74]. La administración masiva de medicamentos reduce rápidamente la prevalencia y la incidencia de la malaria a corto plazo, pero serán necesarios más estudios para evaluar su impacto a más largo plazo, los obstáculos para su aceptación en la comunidad y su posible contribución a la aparición de farmacoresistencia [75].

El objetivo de la AMM ha sido, en general, reducir la transmisión de la malaria (véase el apartado 6) pero, en los últimos años, también se ha usado la AMM durante un período limitado para reducir la morbilidad y mortalidad de la malaria para el control de epidemias, como parte de la respuesta inicial, junto con la introducción urgente de otras intervenciones. El uso de la AMM durante un período limitado se ha empleado también para reducir la morbilidad y la mortalidad de la malaria en situaciones de emergencia complejas, durante circunstancias excepcionales en las que el sistema de salud está saturado y es incapaz de atender a las comunidades afectadas.

Durante las campañas masivas, se pide a cada persona de un determinado grupo de población o zona geográfica que tome un tratamiento antimalárico aproximadamente al mismo tiempo y a intervalos repetidos, de un modo coordinado. Esto requiere una amplia involucración de la comunidad para alcanzar un alto grado de aceptación y participación de esta. Se requiere una participación informada y entusiasta de la comunidad y disponer de estructuras de apoyo integrales.

La sincronización óptima depende de la cinética de eliminación del antimalárico (por ejemplo, al usar dihidroartemisinina + piperquina, el medicamento se administra una vez al mes durante 3 meses a dosis terapéuticas, ya que los niveles residuales de piperquina suprimen las reinfecciones durante 1 mes). Según las contraindicaciones que tengan los medicamentos utilizados, puede

excluirse de la campaña a las embarazadas, los lactantes de corta edad y otros grupos de población. Por lo tanto, los medicamentos empleados, el número de rondas de tratamiento, los intervalos de administración óptimos y las estructuras de apoyo necesarias dependen del contexto concreto y están siendo objeto de una activa investigación.

Los medicamentos usados para la AMM deben ser de eficacia probada en la zona de aplicación y preferiblemente deben tener una semivida larga. La OMS recomienda que para la AMM se use un medicamento diferente del empleado para el tratamiento de primera línea. Los programas deben incluir un seguimiento de la eficacia, la inocuidad y la posible aparición de resistencia a los medicamentos antimaláricos desplegados para la AMM [76].

La OMS apoya la necesidad de más investigación sobre los

métodos óptimos de aplicación de los programas de AMM, el fomento de la participación comunitaria y el cumplimiento del tratamiento, y la evaluación de su eficacia. La elaboración de modelos puede ser útil para orientar la elección del método óptimo de aplicar la AMM en diferentes circunstancias epidemiológicas y predecir su probable impacto.

La evidencia relativa al uso de la AMM para reducir la carga de enfermedad de la malaria se examinará en el 2021 y se elaborará una orientación basada en ello. A falta de evidencia suficiente, la OMS no recomienda el uso de la AMM en situaciones que no sean las de zonas próximas a la eliminación, epidemias y emergencias complejas [77].

Consúltese [Administración masiva de medicamentos contra el paludismo por *Plasmodium falciparum*](#) [78].

4.2.1 Tratamiento preventivo intermitente de la malaria durante el embarazo (TPIe)

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

En las zonas de África en las que la malaria es endémica, se proporciona un tratamiento preventivo intermitente con SP a todas las mujeres en su primer o segundo embarazo (TPIe-SP) como parte de la atención prenatal. La administración debe comenzar en el segundo trimestre y las dosis deben administrarse con un mínimo de 1 mes de separación entre ellas, con el objetivo de garantizar que se reciban al menos tres dosis.

Consejo Práctico

La infección malárica durante el embarazo constituye un importante problema de salud pública, con riesgos sustanciales para la madre, el feto y el recién nacido. La OMS recomienda un conjunto de intervenciones para la prevención y el control de la malaria durante el embarazo, que incluyen la promoción y el uso de mosquiteros tratados con insecticida, el rociado residual intradomiciliario, el manejo apropiado de los casos con un tratamiento inmediato y eficaz y, en las zonas con una transmisión moderada o alta de *P. falciparum*, la administración de un TPIe-SP.

En la revisión sistemática [81], la reducción del riesgo de peso bajo al nacer fue uniforme en un amplio intervalo de niveles de resistencia a SP. El grupo en el que se administraron tres dosis o más presentó también menos malaria placentaria. No hubo ninguna diferencia entre los dos grupos en cuanto a los eventos adversos graves. Sobre la base de estos resultados, la OMS recomienda ahora que, en las zonas de transmisión de malaria moderada o alta de África, se administre un TPIe-SP a todas las embarazadas en cada visita programada de atención prenatal, empezando lo antes posible en el segundo trimestre, siempre que las dosis de SP se administren con un mínimo de 1 mes de separación entre ellas. El objetivo es conseguir que se les administren al menos tres dosis.

En varios países en África, algunos parásitos de *P. falciparum* transmiten mutaciones quintuples (triple *Pfdhfr* y doble *Pfdhps*), que se asocian con el fracaso terapéutico del tratamiento de SP. El TPIe-SP sigue siendo eficaz para prevenir las consecuencias adversas de la malaria en cuanto a resultados maternos y fetales en las zonas donde hay una proporción alta (> 90%) de parásitos de *P. falciparum* portadores de estas mutaciones quintuples. Por consiguiente, se debe continuar administrando el TPIe-SP a las mujeres en estas áreas. En las zonas en las que hay una prevalencia elevada de *P. falciparum* portador de seis mutaciones (ya sea *Pfdhfr* 164 o *Pfdhps* 581), puede verse comprometida la eficacia del TPIe-SP. No está claro en qué grado.

Los datos actualmente disponibles son insuficientes para poder definir el nivel de transmisión de *P. falciparum* en el cual el TPIe-SP puede dejar de tener una relación costo-efectividad favorable desde una perspectiva de salud pública. Además, las fluctuaciones naturales de la incidencia de la malaria de un año a otro, el bajo costo de la intervención y las dificultades que comporta la reintroducción del TPIe tras su retirada indican que debe tenerse precaución a la hora de suspender el empleo del TPIe-SP debido a reducciones recientes de la transmisión. Se necesitarán más datos para poder formular directrices más

específicas.

Consúltese [WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine \(IPTp-SP\) \[82\]](#).

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables

- Tres o más dosis de sulfadoxinas–pirimetamina durante el embarazo aumentan el peso medio al nacer y reducen el número de recién nacidos de bajo peso al nacer en mayor medida de lo que lo hacen dos dosis (evidencia de calidad alta).

Efectos indeseables

- No se han informado efectos adversos.

Certeza de la evidencia

Alta

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: alta.

Justificación

GRADE

En una revisión sistemática del TPI se evaluaron siete ensayos en los que se realizó una comparación directa de dos dosis de SP con tres o más dosis mensuales [81]. Los ensayos se realizaron en Burkina Faso, Kenya, Malawi, Malí y Zambia entre 1996 y el 2008.

En comparación con el uso de dos dosis de SP, el empleo de tres o más dosis:

- aumentó el peso medio al nacer en cerca de 56 g (IC del 95%, 29–83; siete ensayos, 2190 participantes, evidencia de calidad alta);
- redujo el número de lactantes de bajo peso al nacer en cerca de un 20% (RR, 0,80; IC del 95%, 0,69–0,94; siete ensayos, 2190 participantes, evidencia de calidad alta);
- redujo la parasitemia placentaria en cerca de un 50% (RR, 0,51; IC del 95%, 0,38– 0,68; seis ensayos, 1436 participantes, evidencia de calidad alta); y
- redujo la parasitemia materna en cerca de un 33% (RR, 0,68; 95% IC del 95%, 0,52–0,89; siete ensayos, 2096 participantes, evidencia de calidad alta).

Los ensayos realizados hasta la fecha no han sido lo suficientemente amplios como para detectar o descartar efectos sobre el aborto espontáneo, la mortinatalidad o la mortalidad neonatal (evidencia de calidad muy baja).

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices señaló que los efectos beneficiosos fueron obvios en las mujeres en su primer y segundo embarazo. Había menos información sobre las mujeres en su tercer embarazo o embarazos posteriores, pero la información disponible concordaba con la obtención de un beneficio.

Justificación de la recomendación

El grupo de elaboración de directrices señaló que se observaron efectos en las mujeres en su primer y segundo embarazo. Se dispuso de menos información sobre las mujeres en su tercer embarazo o embarazos posteriores, pero esta información concordaba con la obtención de un beneficio.

4.2.2 Tratamiento preventivo intermitente de la malaria en lactantes (TPII)

Recomendación fuerte

Tratamiento preventivo intermitente en lactantes (2015)

En las zonas de transmisión de la malaria moderada o alta de África, en las que SP continúa siendo eficaz, se administra a los lactantes (< 12 meses de edad) un tratamiento preventivo intermitente con SP (TPII-SP) cuando se aplican la segunda y la tercera ronda de vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) y de vacunación contra el sarampión.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

Consejo Práctico

La gran mayoría de los casos de malaria y de las muertes por esta causa que se producen en África se dan en niños pequeños. Las intervenciones clave recomendadas para prevenir y controlar la malaria en este grupo vulnerable incluyen el uso de mosquiteros tratados con insecticida o de rociado residual intradomiciliario, el acceso inmediato al diagnóstico y el tratamiento y, en zonas de África con una transmisión moderada o alta de *P. falciparum*, la administración de un TPII. Este consiste en la administración concurrente de una ronda terapéutica completa de SP junto con la segunda y la tercera dosis de la vacuna contra la difteria, tétanos y tos ferina (DTP) y contra el sarampión que se administran de forma sistemática en el PAI —generalmente a las 10 semanas, 14 semanas y cerca de 9 meses de edad, respectivamente— en los lactantes con riesgo de malaria [84].

La OMS promueve la administración concurrente de TPII-SP en las zonas con transmisión de malaria moderada o alta (> 250 casos por 1000 habitantes y una prevalencia de *P. falciparum*/*P. vivax* \geq 10%) de África. Se ha observado que el TPII es eficaz en los lugares en los que la resistencia del parásito a SP (definida como una prevalencia de la mutación Pfdhps 540) es \leq 50%.

En los estudios no se observó ningún indicio de efecto adverso alguno del TPII-SP en las respuestas serológicas de los lactantes a las vacunas (DTP, poliomielitis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* B, fiebre amarilla o sarampión). Aunque se había descrito en algunos de los estudios, en el análisis agrupado no se observó el efecto de rebote consistente en una mayor vulnerabilidad a la malaria tras el cese del TPII-SP.

El TPII-SP no debe administrarse a lactantes que estén siendo tratados con un medicamento sulfamídico con fines profilácticos o terapéuticos, incluido el cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol), que se utiliza ampliamente como profilaxis contra infecciones oportunistas en los lactantes infectados por el VIH.

El empleo de TPII-SP debe acompañarse de un seguimiento de los marcadores moleculares de la resistencia a SP, en especial la distribución y la prevalencia de las mutaciones *Pfdhps* 540, que son un indicador indirecto de la eficacia de SP.

Consúltese [Intermittent preventive treatment for infants using sulfadoxine-pyrimethamine \(IPTi-SP\) for malaria control in Africa: implementation field guide](#) [84].

Justificación

Evidencia que respalda la recomendación

La recomendación se basa en un análisis combinado de 6 estudios comparativos con placebo y aleatorizados del TPII-SP realizados en zonas de transmisión moderada o alta de la malaria [83]:

El TPII-SP administrado través del PAI proporciona una protección global en el primer año de vida frente a la malaria clínica [30,3% (IC del 95%: 19,8%–39,4%)], la anemia [21,3% (IC del 95%: 8,3%–32,5%)], las hospitalizaciones asociadas con la parasitemia malárica [38,1% (IC del 95% 12,5%–56,2%)] y las hospitalizaciones por cualquier causa [22,9% (IC del 95%: 10,0%–34,0%)]. El TPII-SP proporciona una protección personal frente a la malaria clínica durante un período de aproximadamente 35 días tras la administración de cada dosis.

Otras consideraciones

La recomendación se formuló en la cuarta reunión consultiva del Grupo Técnico de Expertos en Quimioterapia Preventiva, Programa Mundial sobre Malaria (OMS), de abril del 2009, en la que se examinó toda la evidencia disponible en ese momento. La

calidad de la evidencia no se ha evaluado formalmente.

Comentarios

La recomendación se basa en un análisis combinado de 6 estudios comparativos con placebo y aleatorizados del TPII-SP realizados en zonas de transmisión moderada o alta de la malaria: El TPII-SP administrado a través del PAI proporciona una protección global en el primer año de vida frente a la malaria clínica [30,3% (IC del 95%: 19,8%–39,4%)], la anemia [21,3% (IC del 95%: 8,3%–32,5%)], las hospitalizaciones asociadas con la parasitemia malárica [38,1% (IC del 95% 12,5%–56,2%)] y las hospitalizaciones por cualquier causa [22,9% (IC del 95%: 10,0%–34,0%)]. El TPII-SP proporciona una protección personal frente a la malaria clínica durante un período de aproximadamente 35 días tras la administración de cada dosis.

Justificación de la recomendación

La recomendación se formuló en la cuarta reunión consultiva del Grupo Técnico de Expertos en Quimioterapia Preventiva, Programa Mundial sobre Malaria (OMS), de abril del 2009, en la que se examinó toda la evidencia disponible en ese momento. La evidencia no se volvió a evaluar durante este proceso de elaboración de las directrices, por lo que no se ha realizado una evaluación formal de la calidad de la evidencia.

Implementation

Please refer to the [Intermittent preventive treatment for infants using sulfadoxine-pyrimethamine \(IPTi-SP\) for malaria control in Africa: implementation field guide](#) [84].

Evaluation

The effect of introducing PMC may be evaluated using routine hospital, clinic and/or community health worker data.

The WHO chemoprevention efficacy study (CPES) protocol should be used to monitor the efficacy of medicines when used for chemoprevention. Although the potential effect of chemoprevention on the spread of drug resistance may be monitored by the analysis of molecular markers associated with treatment outcomes [178], the correlation between molecular markers and the efficacy of antimalarials for chemoprevention is unclear and results should be interpreted with caution.

Necesidades De Investigación

Several evidence gaps were identified regarding PMC. None should prevent adoption and implementation of PMC. Nevertheless, impact could potentially be enhanced by determining:

- the efficacy of PMC with SP, and alternative PMC regimens, within 28 days of administration;
- updated costs and cost-effectiveness of PMC delivered through the EPI, including in settings with low coverage of routine childhood immunization;
- the effectiveness of different SP dosing schedules for PMC in children aged eight weeks up to 24 months;
- the effect of administering PMC to children >24 months old;
- the safety, efficacy and cost-effectiveness of alternative combination drugs for PMC (e.g. SP+AQ);
- the costs of and coverage achieved by alternative approaches to delivering PMC;
- the effectiveness of PMC in different antimalarial drug resistance contexts.

4.2.3 Quimioprevención estacional de la malaria (QEM)

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Quimioprevención estacional de la malaria (2015)

En las zonas con una transmisión de la malaria sumamente estacional de la subregión del Sahel de África, se aplica una quimioprevención estacional de la malaria (QEM) con la administración una vez al mes de amodiaquina + SP a todos los niños de edad < 6 años durante cada estación de transmisión.

Consejo Práctico

En toda la subregión del Sahel, la mayor parte de la mortalidad y morbilidad de la malaria en los niños se produce durante la temporada de lluvias, que generalmente es corta. Las intervenciones actualmente recomendadas por la OMS para el control de la malaria son los mosquiteros tratados con insecticida o el rociado residual intradomiciliario para el control de vectores, el acceso inmediato a las pruebas diagnósticas ante la sospecha de malaria y el tratamiento de los casos confirmados. La quimioprevención estacional de la malaria (QEM) se define como la administración intermitente de ciclos completos de tratamiento con un antimalárico durante la temporada de la malaria para prevenir la enfermedad, con el objetivo de mantener unas concentraciones terapéuticas de los medicamentos antimaláricos en la sangre a lo largo de todo el período de máximo riesgo.

Por consiguiente, la QEM se recomienda en zonas de transmisión sumamente estacional de la malaria en toda la subregión del Sahel. Debe administrarse un esquema completo de tratamiento con amodiaquina + SP a los niños de entre 3 y 59 meses de edad, a intervalos mensuales, empezando al inicio de la estación de transmisión, y continuando hasta su finalización (generalmente tres o cuatro meses), siempre que los fármacos conserven una eficacia antimalárica suficiente cuando se usan como QEM.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que es probable que se mantenga un nivel elevado de protección frente a la malaria clínica sin complicaciones durante 4 semanas después de la administración de cada esquema de amodiaquina + SP; posteriormente, la protección parece reducirse rápidamente.

El tratamiento de las infecciones de *P. falciparum* aparecidas durante el período de QEM no debe incluir amodiaquina ni SP, y en las zonas en las que se aplica la QEM debe disponerse de otras combinaciones alternativas de antimaláricos que no contengan ni amodiaquina ni SP para el tratamiento de malaria clínica en el grupo etario previsto.

El TPII y la QEM no deben administrarse de forma concomitante; por consiguiente, no debe usarse el TPII en la zona en la que se pretende aplicar una QEM. La QEM no debe administrarse a niños con enfermedades agudas graves o que no sean capaces de tomar medicación oral, ni a niños seropositivos para el VIH o niños a los que se haya administrado una dosis de amodiaquina o de SP durante el mes anterior o niños con alergia a uno de esos dos medicamentos.

Consúltense [Seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine in children: A field guide](#) [86].

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables

- La QEM previene hasta tres cuartas partes de los episodios de malaria (evidencia de calidad alta).
- La QEM previene hasta tres cuartas partes de los episodios de malaria grave (evidencia de calidad alta).
- La QEM puede causar una pequeña reducción de la mortalidad (evidencia de calidad moderada).

Efectos indeseables

- El esquema actual de amodiaquina + sulfadoxina-pirimetamina causa vómitos en algunos niños (evidencia de calidad alta).

Certeza de la evidencia

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: alta.

Alta

Justificación

GRADE

En una revisión sistemática [85], se realizó una comparación directa de la QEM con la ausencia de profilaxis en siete ensayos con un total de 12.589 niños. Todos los ensayos se realizaron en África Occidental, y seis de los siete ensayos se limitaron a los niños

< 5 años.

En comparación con la ausencia de quimioprofilaxis, la QEM:

- Evitó hasta un 75% de los episodios de malaria (razón de tasas, 0,26; IC del 95%, 0,17–0,38; seis ensayos, 9321 participantes, evidencia de calidad alta);
- Evitó hasta un 75% de los episodios graves de malaria (razón de tasas, 0,27; IC del 95%, 0,10–0,76; dos ensayos, 5964 participantes, evidencia de calidad alta); y
- puede asociarse a una reducción de la mortalidad (razón de riesgo, 0,66; IC del 95%, 0,31–1,39; seis ensayos, 9533 participantes, evidencia de calidad moderada).

Estos efectos persistían a pesar de que el empleo de mosquiteros tratados con insecticida fuera alto (dos ensayos, 5964 participantes, evidencia de calidad alta).

El esquema actual (amodiaquina + SP) causó vómitos después de la primera dosis en algunos niños (evidencia de calidad alta).

Comentarios

Las zonas elegidas para la aplicación son aquellas en las que:

- la transmisión de la malaria y la mayoría de los casos de malaria clínica se producen a lo largo de un período corto de unos 4 meses;
- la tasa de eventos clínicos de malaria es de > 0,1 episodios por niño durante la estación de transmisión; y
- el tratamiento de amodiaquina + sulfadoxina–pirimetamina continúa siendo eficaz (eficacia > 90%).

La QEM no debe administrarse a niños con una enfermedad grave actual, que ya estén tomando cotrimoxazol o que tengan una alergia conocida a la amodiaquina o a sulfadoxina–pirimetamina.

Justificación de la recomendación

El grupo de elaboración de directrices refrendó la anterior recomendación de uso de QEM realizada por el Grupo Técnico de Expertos de la OMS sobre Quimioterapia Preventiva en mayo del 2011, que posteriormente fue examinada y respaldada por el Comité Consultivo de Política de la Malaria de la OMS en enero del 2012.

Implementation

Please refer to the [Seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine in children: A field guide \[88\]](#).

Evaluation

The effect of introducing SMC may be evaluated using routine hospital, clinic and/or community health worker data.

The WHO chemoprevention efficacy study (CPES) protocol should be used to monitor the efficacy of medicines when used for chemoprevention [178]. Although the potential effect of chemoprevention on the spread of drug resistance may be monitored by the analysis of molecular markers associated with treatment outcomes, the correlation between molecular markers and the efficacy of antimalarials for chemoprevention is unclear and results should be interpreted with caution [188].

Necesidades De Investigación

The GDG highlighted the following evidence gaps requiring further research. These relate to:

- the operational effectiveness of SMC;
- the value of administering SMC to children ≥ 10 years old;
- the effectiveness of SMC in areas with seasonal but >6 months of malaria transmission;
- the effectiveness of SMC in areas with antimalarial drug resistance;
- better understanding of the pharmacokinetics of drugs used for chemoprevention and concentrations required to prevent parasite growth (as opposed to therapeutic concentrations);
- the efficacy and effectiveness of delivering SMC with other drug combinations and intervals between cycles.

5. MANEJO DE CASOS

Fundamento

El manejo de los casos de malaria, consistente en un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz inmediato, continúa siendo un componente clave en las estrategias de control y eliminación de la malaria. Las directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria se elaboraron por primera vez en el 2006 y se han revisado periódicamente; la edición más reciente publicada es la del 2015. Las directrices de la OMS contienen recomendaciones sobre la práctica clínica o la política de salud pública propuesta para orientar a los usuarios en cuanto a las acciones individuales o colectivas que pueden o deben emprenderse en situaciones específicas para lograr los mejores resultados posibles en materia de salud. También se han diseñado para ayudar al usuario a elegir y priorizar las intervenciones de entre una amplia variedad de posibles opciones. La tercera edición de las directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria que se mencionan aquí contiene recomendaciones actualizadas basadas en la nueva evidencia, en especial en lo relativo a la posología en los niños, y también incluye recomendaciones sobre el uso de medicamentos para prevenir la malaria en grupos de alto riesgo.

Tras la publicación de la primera edición de las *Directrices para el tratamiento de la malaria* en el 2006 y de la segunda edición en el 2010, todos los países en los cuales la malaria por *P. falciparum* es endémica han actualizado paulatinamente su política de tratamiento, pasando del uso de monoterapias con medicamentos como cloroquina, amodiaquina y sulfadoxina-pirimetamina (SP) a los tratamientos combinados con artemisinina (TCA) actualmente recomendados. El TCA suele ser sumamente eficaz y bien tolerado. Esto ha contribuido sustancialmente a producir las reducciones de la morbilidad y la mortalidad de la malaria a nivel mundial. Por desgracia, recientemente ha surgido resistencia a los productos artemisinínicos en *P. falciparum* en Asia Sudoriental, lo cual constituye una amenaza para esos avances.

Principios básicos

El Grupo de Elaboración de Directrices que preparó las directrices para el tratamiento de la malaria aplicó los principios básicos que se indican a continuación.

1. Diagnóstico temprano y tratamiento eficaz inmediato de la malaria

La malaria por *P. falciparum* sin complicaciones puede evolucionar

rápidamente a formas graves de la enfermedad, especialmente en las personas sin inmunidad o con una inmunidad baja y la malaria por *P. falciparum* grave es casi siempre mortal sin tratamiento. Por consiguiente, los programas deben garantizar el acceso a un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz y rápido, en un plazo de 24–48 h desde la aparición de los síntomas de malaria.

2. Uso racional de los medicamentos antimaláricos

Para reducir la propagación de la farmacoresistencia, limitar el uso innecesario de fármacos antimaláricos e identificar mejor otras enfermedades febriles en el contexto de las características epidemiológicas cambiantes de la malaria, los medicamentos antimaláricos deben administrarse tan solo a pacientes que presenten realmente malaria. Debe promoverse el cumplimiento a un esquema completo de tratamiento. El acceso universal al diagnóstico parasitológico de la malaria es ahora posible con el uso de pruebas diagnósticas rápidas (PDR) con garantía de calidad, que son también apropiadas para el uso en la atención primaria de salud y los entornos comunitarios.

3. Tratamiento combinado

Evitar o retrasar la aparición de la resistencia es esencial para el éxito de las estrategias tanto nacionales como mundiales para el control y, en última instancia, la eliminación de la malaria. Para ayudar a proteger los medicamentos antimaláricos actuales y futuros, todos los casos de malaria deben ser tratados con un mínimo de dos antimaláricos eficaces con mecanismos de acción diferentes (tratamiento combinado).

4. Posología apropiada según el peso

Para prolongar su vida terapéutica útil y conseguir que todos los pacientes tengan la misma probabilidad de alcanzar la curación, es preciso asegurar la calidad de los medicamentos antimaláricos y estos deben administrarse con las dosis óptimas. El tratamiento debe potenciar al máximo la probabilidad de una curación clínica y parasitológica rápida y debe reducir al mínimo la transmisión de la infección tratada. Para conseguirlo, los esquemas posológicos deben basarse en el peso del paciente y deben proporcionar unas concentraciones eficaces de los fármacos antimaláricos durante un tiempo suficiente para eliminar la infección en todos los grupos de población destinatarios.

Consúltase [Malaria case management: operations manual](#) [87].

5.1 Diagnóstico de la malaria

Sospecha de malaria

Los signos y los síntomas de la malaria son inespecíficos. La malaria se sospecha clínicamente sobre todo por la presencia de fiebre o antecedentes de fiebre. No hay ninguna combinación de signos o síntomas que permita diferenciar de manera fiable la malaria de otras causas de fiebre; el diagnóstico basado únicamente en las características clínicas tiene una especificidad muy baja y conduce

a un sobretratamiento. Deben contemplarse siempre cuidadosamente otras posibles causas de fiebre y debe analizarse si es necesario un tratamiento alternativo o adicional. El centro de interés del diagnóstico de la malaria debe ser la detección de los pacientes que presentan realmente malaria, con objeto de orientar un uso racional de los medicamentos antimaláricos.

En las zonas en las que la malaria es endémica, debe sospecharse

su presencia en todo paciente que presente fiebre o una temperatura $\geq 37,5$ °C sin ninguna otra causa obvia. En las zonas en las que la transmisión de la malaria es estable (o durante un período de transmisión alta de malaria estacional), debe sospecharse también la malaria en los niños con palidez palmar o con una concentración de hemoglobina < 8 g/dl. Entre los lugares de transmisión elevada se encuentran muchas partes del África subsahariana y algunas partes de Oceanía.

En los entornos en los que la incidencia de la malaria es muy baja, un diagnóstico parasitológico de todos los casos de fiebre puede ocasionar un gasto considerable para detectar tan solo unos pocos pacientes con la enfermedad. En esos entornos, debe capacitarse al personal de salud para detectar a los pacientes que puedan haber estado expuestos a la malaria (por ejemplo, viaje reciente a una zona donde la malaria sea endémica sin utilizar medidas de protección) y que tengan fiebre o antecedentes de fiebre sin otra causa obvia, antes de realizar una prueba parasitológica.

En todos los entornos, la sospecha de malaria debe confirmarse con una prueba parasitológica. Los resultados del diagnóstico parasitológico deben estar disponibles en un tiempo corto (< 2 h) después de que el paciente haya acudido al servicio. En los entornos en los que el diagnóstico parasitológico no es posible, la decisión de proporcionar un tratamiento antimalárico debe basarse en la probabilidad de que la enfermedad sea la malaria.

En los niños < 5 años, deben usarse los algoritmos prácticos para el manejo del niño enfermo proporcionados por la estrategia de la OMS y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) para la Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia [88], con objeto de garantizar una evaluación completa y un manejo apropiado de los casos en los establecimientos de salud de primer nivel, así como a nivel de la comunidad.

Diagnóstico parasitológico

El beneficio del diagnóstico parasitológico depende totalmente de que se aplique una respuesta apropiada de manejo por parte de los prestadores de la atención sanitaria. Los dos métodos usados habitualmente para el diagnóstico parasitológico de la malaria son la microscopía óptica y las pruebas diagnósticas rápidas (PDR) inmunocromatográficas. Estas últimas detectan los antígenos específicos del parásito o enzimas que son específicas del género o de la especie.

Tanto la microscopía como las PDR deben contar con el apoyo de un programa de garantía de la calidad. El tratamiento antimalárico debe limitarse a los casos que presentan pruebas con resultado positivo, y los pacientes con resultados negativos deben ser evaluados de nuevo para detectar otras causas frecuentes de fiebre y tratados en consecuencia.

En casi todos los casos de malaria sintomática, el examen de extensiones gruesas y finas por parte de un microscopista competente revelará la presencia de parásitos de la malaria. Las PDR de la malaria deben usarse si no se dispone con facilidad de microscopía de la malaria con garantía de calidad. Las PDR para

detectar la proteína 2 rica en histidina de *P. falciparum* (PfHRP2) pueden ser útiles en los pacientes que han recibido un tratamiento antimalárico incompleto, en los cuales el examen de las extensiones de sangre puede ser negativo, algo especialmente probable si se ha administrado recientemente al paciente una dosis de un derivado de artemisinina. Si el examen inicial de las extensiones de sangre es negativo en pacientes con manifestaciones compatibles con una malaria grave, debe examinarse una serie de extensiones de sangre a intervalos de 6–12 h, o debe realizarse una PDR (preferentemente una PDR que detecte la PfHRP2). Si tanto el examen de las extensiones como los resultados de la PDR son negativos, la malaria es extremadamente improbable y deben buscarse y tratarse otras causas de la enfermedad.

Este documento no incluye recomendaciones respecto al uso de PDR específicas ni respecto a la interpretación de los resultados de las pruebas. Puede consultarse una orientación al respecto en el manual de la OMS [Universal access to malaria diagnostic testing](#) [89].

Diagnóstico de la malaria

En los pacientes con una sospecha de malaria grave y en otros grupos de alto riesgo, como los de pacientes con infección por el VIH/sida, la ausencia o el retraso del diagnóstico parasitológico no debe retardar un comienzo inmediato del tratamiento antimalárico.

Actualmente, los medios de diagnóstico moleculares basados en las técnicas de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, amplificación isotérmica mediada por bucle o la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) no desempeñan ningún papel en el manejo clínico de la malaria.

En los lugares en los que la malaria por *P. vivax* sea común y no se disponga de microscopía, se recomienda utilizar una PDR combinada que permita la detección de *P. vivax* (antígeno pLDH de *P. vivax*) o de antígenos panmaláricos (pan-pLDH o aldolasa).

Microscopía óptica

La microscopía no solo proporciona un diagnóstico específico y sumamente sensible de la malaria cuando se realiza satisfactoriamente, sino que también permite la cuantificación de los parásitos de la malaria y la identificación de la especie infectante. La microscopía óptica implica costos relativamente altos de capacitación y supervisión, y la exactitud del diagnóstico depende en gran medida de la competencia del microscopista. Los técnicos de microscopía pueden contribuir también al diagnóstico de enfermedades no maláricas.

A pesar de que las pruebas basadas en la amplificación de ácido nucleico son más sensibles, la microscopía óptica continua siendo el “patrón de referencia” para uso en el terreno con el que debe compararse la sensibilidad y especificidad de otros métodos al evaluarlos. Un microscopista capacitado puede detectar formas asexuadas del parásito a una densidad de < 10 parásitos por μ l de sangre, pero en las condiciones habituales de trabajo en el terreno, el límite de sensibilidad es de aproximadamente 100 parásitos por μ l [90]. Este límite de detección está próximo al límite inferior del

intervalo de valores de densidad de pirógenos. Por lo tanto, la microscopía proporciona una buena especificidad para el diagnóstico de la malaria como causa del trastorno febril que motiva la consulta. Los métodos más sensibles permiten la detección de una proporción creciente de casos de parasitemia hallados de forma casual en las zonas endémicas, lo cual reduce la especificidad de un resultado positivo de la prueba. La microscopía óptica ofrece otras ventajas importantes:

- costos directos bajos, si se dispone de infraestructura de laboratorio para mantener el servicio;
- sensibilidad alta, si el desempeño en la microscopía es alto;
- diferenciación de las especies de *Plasmodium*;
- determinación de la densidad de parásitos - en particular identificación de la hiperparasitemia;
- detección de la gametocitemia;
- permite el seguimiento de las respuestas a la terapia y
- puede usarse para diagnosticar otras muchas afecciones.

El buen rendimiento de la microscopía puede ser difícil de mantener, debido a los requisitos de capacitación y supervisión adecuadas del personal de laboratorio para asegurar su competencia en el diagnóstico de la malaria, electricidad, buena calidad de los portaobjetos y tinciones, provisión y mantenimiento de buenos microscopios y mantenimiento de la garantía de la calidad [91] y el control de los servicios de laboratorio.

Se han hecho numerosos intentos de mejorar la microscopía de la malaria, pero ninguno ha resultado superior al método clásico de tinción de Giemsa y microscopía con aceite de inmersión en cuanto a su rendimiento en los entornos de atención de salud característicos [92].

Pruebas diagnósticas rápidas

Las pruebas diagnósticas rápidas (PDR) son pruebas inmunocromatográficas para detectar antígenos específicos del parásito en una muestra de sangre obtenida mediante punción digital. Algunas pruebas permiten la detección de tan solo una especie (*P. falciparum*); otras permiten la detección de una o más de las demás especies de parásitos de la malaria humanos (*P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*) [93][94][95]. Se comercializan en diversos formatos, como tiras reactivas, casetes y tarjetas. Los casetes y las tarjetas son más fáciles de usar en condiciones difíciles fuera de los establecimientos de salud. Las PDR son relativamente sencillas de realizar y de interpretar y no requieren electricidad ni un equipo especial [96].

Desde el 2012, la OMS ha recomendado que las PDR se elijan en función de los siguientes criterios basados en los resultados de las evaluaciones del [WHO Malaria RDT Product Testing programme](#) [97]:

- Para la detección de *P. falciparum* en todos los entornos de transmisión, la puntuación de detección del panel para muestras de *P. falciparum* debe ser de al menos un 75% para 200 parásitos/ μ l.

- Para la detección de *P. vivax* en todos los entornos de transmisión la puntuación de detección de paneles para muestras de *P. vivax* debe ser de al menos un 75% para 200 parásitos/ μ l.
- La tasa de resultados positivos falsos debe ser inferior al 10%.
- La tasa de resultados inválidos debe ser inferior al 5%.

Las pruebas actuales se basan en la detección de la proteína 2 rica en histidina (HRP2), que es específica de *P. falciparum*, la lactato-deshidrogenasa panespecífica o específica de la especie de *Plasmodium* (pLDH) o la aldolasa panespecífica. Las características diferentes de estos antígenos pueden afectar su idoneidad para el uso en diferentes situaciones y deben tenerse en cuenta en los programas de aplicación de las PDR. Las pruebas tienen muchas posibles ventajas, entre ellas las siguientes:

- obtención rápida de los resultados y extensión de los servicios de diagnóstico a los establecimientos de salud de menor nivel y a las comunidades;
- menos requisitos de capacitación y de personal capacitado (por ejemplo, se puede capacitar a un profesional de la salud general en 1 día); y
- refuerzo de la confianza de los pacientes en el diagnóstico y en el servicio de salud en general.

También tienen posibles inconvenientes, como los siguientes:

- incapacidad, en el caso de las PDR basadas en la proteína 2 rica en histidina de *P. falciparum* (PfHRP2), de diferenciar las infecciones nuevas de las que han sido tratadas recientemente de manera eficaz, debido a la persistencia de la PfHRP2 en la sangre durante 1-5 semanas después de un tratamiento eficaz;
- presencia en los países en la región amazónica de frecuencias variables de delecciones de HRP2 en parásitos de *P. falciparum*, lo cual hace que las pruebas basadas en el HRP2 no sean apropiadas en esa región [98];
- baja sensibilidad para la detección de *P. malariae* y *P. ovale*; y
- calidad heterogénea de los productos comercializados y existencia de diferencias entre los lotes.

En una revisión sistemática [99], la sensibilidad y especificidad de las PDR para detectar *P. falciparum* en muestras de sangre de pacientes de zonas endémicas que acudieron a establecimientos de salud ambulatorios con síntomas que sugerían malaria se compararon con la sensibilidad y especificidad de la microscopía o de la reacción en cadena de la polimerasa. El valor medio de la sensibilidad de las PDR basadas en la detección de la PfHRP2 fue del 95,0% (intervalo de confianza de 95% [IC], 93,5-96,2%) y la especificidad fue del 95,2% (93,4-99,4%). Las PDR para detectar la pHDL de *P. falciparum* son, en general, menos sensibles y más específicas que las que detectan el HRP2, con un valor medio de la

sensibilidad (IC del 95%) del 93,2% (88,0–96,2%) y de la especificidad del 98,5% (96,7–99,4%). Varios estudios han revelado que el personal de salud, los voluntarios y los proveedores del sector privado, con la capacitación y la supervisión adecuadas, son capaces de usar las PDR correctamente y de proporcionar diagnósticos certeros de malaria. Los criterios para elegir las PDR o la microscopía pueden consultarse en [Criterios de selección recomendados para la compra de pruebas diagnósticas rápidas del paludismo](#) [100].

Se prevé que el diagnóstico mediante microscopía o mediante PDR reduzca el uso excesivo de medicamentos antimaláricos al conseguir que el tratamiento se administre solamente a los pacientes con infección de malaria, en vez de tratar a todos los pacientes con fiebre [101]. Aunque los prestadores de la atención de salud puedan estar dispuestos a realizar las pruebas diagnósticas, no siempre responden de manera apropiada a los resultados obtenidos. Esto es especialmente cierto cuando los resultados son negativos. Por consiguiente, es importante asegurar la exactitud del diagnóstico basado en la parasitología y también mostrarlo a los usuarios y proporcionarles los recursos necesarios para el manejo adecuado de los resultados tanto positivos como negativos [89].

Inmunodiagnóstico y métodos de prueba de amplificación de ácidos nucleicos

La detección de anticuerpos contra los parásitos, que puede resultar útil para los estudios epidemiológicos, no tiene la sensibilidad ni la especificidad suficientes para su uso en el manejo de los pacientes en los que se sospecha la presencia de malaria [102].

Las técnicas para detectar ácido nucleico del parásito, por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa y la amplificación isotérmica mediada por bucle, son sumamente sensibles y muy útiles para detectar infecciones mixtas, en particular a densidades del parásito bajas que no son detectables por la microscopía convencional ni por las PDR. También son útiles para los estudios de resistencia a los medicamentos y otras investigaciones epidemiológicas especializadas [103]; sin embargo, generalmente no se dispone de ellas a gran escala en el terreno en las zonas donde la malaria es endémica, ni son apropiadas para el diagnóstico ordinario en las zonas donde haya endemidad en las que una gran parte de la población puede presentar una parasitemia de baja densidad.

Estas técnicas pueden ser útiles para encuestas poblacionales y para investigaciones puntuales en los programas de eliminación de la malaria.

Actualmente, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos no desempeñan ningún papel en el manejo clínico de la malaria ni en los sistemas habituales de vigilancia [104].

Recomendación de buena práctica clínica

Diagnóstico de la malaria (2015)

En todos los casos de sospecha de malaria debe realizarse una prueba parasitológica (microscopía o PDR) para confirmar el diagnóstico.

Tanto la microscopía como las PDR deben contar con el apoyo de un programa de garantía de la calidad.

Justificación

Un diagnóstico inmediato y certero de la malaria forma parte del manejo eficaz de la enfermedad. Todos los pacientes en los que se sospecha la presencia de malaria deben ser tratados sobre la base de un diagnóstico confirmado mediante examen de microscopía o PDR de una muestra de sangre. El diagnóstico correcto en las zonas en donde la malaria es endémica resulta especialmente importante para los grupos de población más vulnerables, como los niños pequeños y las personas sin inmunidad, en los que la malaria por *P. falciparum* puede causar la muerte con rapidez. Una especificidad alta reducirá el tratamiento innecesario con medicamentos antimaláricos y mejorará el diagnóstico de otras enfermedades febriles en todos los contextos.

La OMS aboga firmemente por una política de “Testee, trate y vigile” para mejorar la calidad de la atención y la vigilancia.

5.2 Tratamiento de la malaria sin complicaciones

Definición de la malaria sin complicaciones

Cuando un paciente presenta síntomas de malaria y tiene una prueba parasitológica positiva (microscopía o PDR) pero sin manifestaciones de malaria grave, se considera que tiene una malaria sin complicaciones (véase la definición de malaria grave en

el apartado 7.1).

Objetivos terapéuticos

Los objetivos clínicos del tratamiento de la malaria sin complicaciones son la curación de la infección del modo más rápido posible y la prevención de la progresión a una enfermedad

grave. La “curación” se define como la eliminación de todos los parásitos del cuerpo. Los objetivos de salud pública del tratamiento son impedir que continúe la transmisión de la infección a otras personas e impedir el surgimiento y diseminación de la resistencia a los medicamentos antimaláricos.

Métodos incorrectos de tratamiento

Uso de monoterapia

El uso continuo de derivados de la artemisinina o de cualquiera de los medicamentos asociados en monoterapia pondrá en peligro la utilidad del tratamiento combinado basado en la artemisinina (TCA) al provocar la selección de farmacoresistencias.

Dado que determinados grupos de pacientes, como las embarazadas, pueden necesitar esquemas de tratamiento combinado individualizados de forma específica, el empleo de derivados de artemisinina solos se continuará realizando en algunos centros de referencia seleccionados del sector público, pero debe abandonarse por completo en el sector privado y en sectores informales, así como en los establecimientos de atención de salud pública periféricos.

De manera análoga, se prevé que el hecho de que se continúe disponiendo de amodiaquina, mefloquina y sulfadoxina-pirimetamina en monoterapia en muchos países acorte su vida útil terapéutica como medicamentos asociados para el TCA, y debería abandonarse su uso cuando sea posible.

Posología incompleta

En las regiones endémicas, algunos enfermos de malaria semiinmunes se curan con un esquema incompleto de medicamentos antimaláricos o con un esquema de tratamiento que resultaría ineficaz en pacientes sin inmunidad. En el pasado esto motivó que se hicieran recomendaciones diferentes para los pacientes considerados semiinmunes y para los pacientes considerados no inmunes. Dado que la inmunidad individual puede diferir considerablemente, incluso en las zonas de intensidad de la transmisión moderada o alta, esta práctica ya no se recomienda. Se requiere un esquema de tratamiento completo con un TCA de gran eficacia tanto si el paciente se considera semiinmune como si no.

Otra práctica que puede ser peligrosa es administrar solamente la primera dosis de un esquema de tratamiento a los pacientes en los que hay una sospecha de malaria que no se ha confirmado, con la intención de administrar el tratamiento completo si se confirma el diagnóstico. Esta práctica es peligrosa, podría generar resistencia y no se recomienda.

Consideraciones adicionales para el manejo clínico

¿Puede tomar el paciente un medicamento oral?

Algunos pacientes no toleran el tratamiento oral y requerirán una administración parenteral o rectal durante 1–2 días, hasta que sean

capaces de ingerir y retener el medicamento oral de manera fiable. Aunque estos pacientes no muestren otros signos de gravedad, deben recibir los mismos tratamientos antimaláricos iniciales que se recomiendan para la malaria grave. El tratamiento inicial rectal o parenteral debe ir seguido siempre de un esquema completo de 3 días de TCA.

Uso de antipiréticos

En los niños pequeños, la fiebre alta se asocia a menudo a vómitos, regurgitación de la medicación y crisis convulsivas. Por consiguiente, se les trata con antipiréticos y, en caso necesario, con el uso de abanicos y la aplicación de esponjas húmedas tibias. Deben usarse antipiréticos si la temperatura central es $> 38,5$ °C. El paracetamol (acetaminofeno) a dosis de 15 mg/kg de peso corporal (pc) cada 4 hs. es ampliamente utilizado; su uso es seguro y bien tolerado, y puede administrarse por vía oral o mediante supositorio. El ibuprofeno (5 mg/kg de pc) se ha usado con éxito como opción alternativa en el tratamiento de la malaria y de otras fiebres infantiles, pero, al igual que el ácido acetilsalicílico y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, *ya no se recomienda* debido al riesgo de hemorragia digestiva, disfunción renal y síndrome de Reye.

Uso de antieméticos

Los vómitos son frecuentes en la malaria aguda y pueden ser intensos. Por consiguiente, puede ser necesario un tratamiento antimalárico parenteral mientras no se tolere la administración oral. A continuación debe administrarse un esquema completo de 3 días de TCA. Los antieméticos pueden ser sedantes y tener efectos adversos neuropsiquiátricos, que podrían ocultar el diagnóstico de malaria grave o confundirlo. Por consiguiente, deben usarse con precaución.

Tratamiento de las crisis convulsivas

Las crisis convulsivas generalizadas son más comunes en los niños con malaria por *P. falciparum* que en los que presentan una malaria causada por otras especies. Esto sugiere la existencia de un solapamiento entre la patología cerebral causada por la malaria por *P. falciparum* y las convulsiones febriles. Dado que las crisis convulsivas pueden ser una señal de la malaria cerebral, los pacientes que presentan más de dos crisis convulsivas en un período de 24 h deben ser tratados como casos de malaria grave. Si las crisis convulsivas persisten, debe aplicarse un mantenimiento de las vías respiratorias y deben administrarse fármacos anticonvulsivos (benzodiazepinas parenterales o rectales o paraldehído intramuscular). Una vez detenida la crisis convulsiva, el niño debe ser tratado como se indica en el apartado 7.10.5 si tiene una temperatura central $> 38,5$ °C. No hay ninguna evidencia que indique que el empleo profiláctico de fármacos anticonvulsivos sea beneficioso en la malaria sin otras complicaciones, por lo que no se recomienda.

5.2.1 Tratamiento combinado basado en la artemisinina

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (2015)

Tratar a niños y adultos con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (excepto las embarazadas durante el primer trimestre) con uno de los siguientes TCA:

- arteméter + lumefantrina;
- artesunato + amodiaquina;
- artesunato + mefloquina;
- dihidroartemisinina + piperaquina;
- artesunato + sulfadoxina-pirimetamina (SP).
- artesunato + pironaridina (actualmente sin asignación de grado)*.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

El empleo de artesunato-pironaridina está incluido en la lista de la OMS de medicamentos precalificados para la malaria, en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales y en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para los Niños. El medicamento ha recibido también una opinión científica favorable de la Agencia Europea de Medicamentos y ha obtenido un resultado favorable del examen realizado por el comité asesor de la OMS sobre la seguridad de los productos medicinales. Los países pueden contemplar la posibilidad de incluir este medicamento en sus directrices nacionales para el tratamiento de la malaria sobre la base del posicionamiento de la OMS respecto al uso de este fármaco, a la espera de la recomendación formal que se prevé para el 2021. El posicionamiento de la OMS se publicó en la nota informativa [The use of artesunate-pyronaridine for the treatment of uncomplicated malaria](#) [105] que aclara que artesunato-pironaridina puede considerarse un TCA seguro y eficaz para el tratamiento de la malaria sin complicaciones en adultos y niños de peso igual o superior a 5 kg en todas las zonas donde la malaria sea endémica.

Consejo Práctico

El proceso de desarrollo de nuevos fármacos contra la malaria goza de mejor salud que nunca, y hay varios compuestos nuevos en distintas fases de desarrollo. Algunos de los nuevos fármacos antimaláricos se han registrado ya en algunos países. La decisión de recomendar los medicamentos antimaláricos para el uso general depende de la firmeza de la evidencia existente en cuanto a la seguridad y la eficacia, así como del contexto de su empleo. En general, cuando no hay ninguna alternativa satisfactoria, pueden recomendarse los medicamentos recién registrados; sin embargo, para las recomendaciones mundiales o sin restricciones, se requiere una evidencia considerablemente mayor que la presentada para el registro, con objeto de proporcionar una confianza suficiente respecto a su seguridad, eficacia y ventajas relativas en comparación con los tratamientos actualmente recomendados.

Recientemente se han introducido varios nuevos medicamentos antimaláricos o nuevas combinaciones. Algunos de ellos se encuentran todavía en fases previas al registro y no se comentarán aquí. Arterolano + piperaquina, artemisinina + piperaquina base y artemisinina + naftoquina son TCA nuevos, que se han registrado y se emplean en algunos países. Además, hay varias nuevas formulaciones genéricas de medicamentos ya existentes. Para ninguna de ellas hay aún una base de evidencia suficiente para establecer una recomendación general (es decir, un uso sin restricciones).

Artesunato + pironaridina

Una revisión sistemática de la combinación de artesunato + pironaridina incluyó seis ensayos con un total de 3718 pacientes. La combinación de artesunato + pironaridina mostró una buena eficacia en comparación con la de arteméter + lumefantrina y la de artesunato + mefloquina en adultos y niños mayores con malaria por *P. falciparum*, pero la evidencia actual en niños pequeños es insuficiente para generar la confianza suficiente en que el fármaco resulte igual de eficaz que las opciones actualmente recomendadas. Además, las autoridades regulatorias observaron concentraciones de transaminasas hepáticas levemente mayores en las personas tratadas con artesunato + pironaridina que en los grupos de comparación y recomendaron la realización de nuevos estudios para caracterizar el riesgo de hepatotoxicidad. Los datos preliminares obtenidos en los estudios de administración repetida son tranquilizadores.

En el 2012, la combinación artesunato-pironaridina recibió una opinión científica favorable por parte de la Agencia Europea de Medicamentos según el procedimiento establecido en el artículo 58, pero con una etiqueta de precaución de uso, debido principalmente a las inquietudes existentes acerca de la posible hepatotoxicidad del componente de pironaridina, la eficacia en menores de 5 años de edad y la seguridad, en especial con la administración repetida [109]. En el 2015, un grupo asesor científico de la EMA llegó a la conclusión de que los datos de seguridad acumulados respecto a los eventos hepáticos habían aportado una evidencia suficiente para aliviar las inquietudes existentes acerca de la hepatotoxicidad y, por lo tanto, para permitir la recomendación de uso de artesunato-pironaridina para el tratamiento y el retratamiento de la malaria sin complicaciones en los pacientes sin signos de lesión hepática (incluidos los niños de un peso igual o superior a 5 kg).

Por consiguiente, la EMA modificó su información sobre el producto para eliminar todas las restricciones respecto a la administración repetida, respecto al uso únicamente en zonas de resistencia elevada a los fármacos antimaláricos y con una transmisión de malaria baja y respecto a la necesidad de supervisión de la función hepática. Además, emitió una opinión científica favorable para los gránulos de artesunato-pironaridina para el tratamiento de los niños con un peso corporal de 5–20 kg [108]. El tratamiento con artesunato-pironaridina se incluyó en la lista de la OMS de medicamentos precalificados para la malaria en abril del 2012, sobre la base de la opinión científica favorable de la EMA sobre ese producto, ateniéndose a lo establecido en el artículo 58. Dado que las disposiciones relativas a la información del producto se basan en las conclusiones de la EMA, se actualizaron dichas disposiciones como resultado del examen de la EMA del 2015. Los productos incluidos en la lista de precalificaciones de la OMS son aquellos que se han evaluado a través de los diversos mecanismos y se ha observado que cumplen las normas reglamentarias y los requisitos recomendados por la OMS en cuanto a la calidad, la seguridad y la eficacia.

En junio del 2017, la combinación de artesunato-pironaridina se agregó también a la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales y a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para los Niños. Dada la preocupación relativa a la hepatotoxicidad detectada en el 2012, las directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria (2015) no recomendaron el empleo de artesunato-pironaridina para el uso general. En una nueva reunión celebrada en diciembre del 2017 se apreció la necesidad de que el Programa Mundial sobre Malaria solicitara, en el 2018, el apoyo del comité asesor de la OMS sobre la seguridad de los medicamentos para llevar a cabo un examen de todos los datos y la información disponibles, por parte de expertos independientes. Una vez finalizado su examen, el comité consideró que las restricciones de seguridad actuales para el uso de artesunato-pironaridina (Pyramax®) en el tratamiento de la malaria sin complicaciones, establecidas en las *Directrices para el tratamiento de malaria*, han dejado de estar justificadas [109]. El Programa Mundial sobre Malaria modificará las directrices en función de la nueva información disponible en el 2021.

Arterolano + piperquina es una combinación de un ozónido sintético y fosfato de piperquina que está registrada en India. Los datos actualmente existentes son insuficientes para hacer recomendaciones generales.

Artemisinina + piperquina base combina dos compuestos bien tolerados y ya establecidos. Difiere de otros tratamientos anteriores en que la piperquina se encuentra en la forma base, la dosis de artemisinina es relativamente baja y la recomendación actual es de un esquema de tratamiento de tan solo 2 días. Los datos de ensayos clínicos son insuficientes para hacer una recomendación general, y preocupa la posibilidad de que el esquema posológico de artemisinina aporte una protección insuficiente frente a la resistencia al componente de piperquina.

Artemisinina + naftoquina es también una combinación de dos compuestos relativamente antiguos que está siendo promovida actualmente para un esquema de una sola dosis, contrario a la recomendación de la OMS de 3 días de un derivado de artemisinina. Los datos actualmente existentes, basados en ensayos clínicos comparativos y aleatorizados realizados de forma rigurosa, son insuficientes para hacer recomendaciones generales.

Muchos de los TCA son medicamentos genéricos. La biodisponibilidad de los productos genéricos de los medicamentos actualmente recomendados debe ser equivalente a la del producto establecido, registrado inicialmente, y debe mantenerse la calidad farmacéutica satisfactoria del producto.

Consúltense [Good procurement practices for artemisinin-based antimalaria medicines](#) [110].

Información Clave

Beneficios y daños

Recomendación: Tratar a adultos y niños con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (incluidos los lactantes, las embarazadas en el segundo y tercer trimestre y las mujeres que amamantan) con un TCA.

Efectos deseables

- Los estudios realizados han demostrado de manera uniforme que los cinco TCA recomendados por la OMS dan lugar a < 5% de fracasos terapéuticos ajustados según la PCR en entornos en los que no hay resistencia al medicamento asociado (evidencia de calidad alta).

Efectos indeseables

- Aumento del costo.

Recomendación: Se recomienda el empleo de dihidroartemisinina + piperaquina para un uso general.

Efectos deseables:

- Se ha observado de manera uniforme una tasa de fracasos terapéuticos ajustada según la PCR de < 5% en los ensayos clínicos del tratamiento con dihidroartemisinina + piperaquina (evidencia de calidad alta).
- El tratamiento con dihidroartemisinina + piperaquina tiene una semivida más larga que el de arteméter + lumefantrina, y se producen menos infecciones nuevas en un plazo de 9 semanas tras el tratamiento con dihidroartemisinina + piperaquina (evidencia de calidad alta).
- Los tratamientos de dihidroartemisinina + piperaquina y de artesunato + mefloquina tienen valores de semivida similares, y se observa una frecuencia parecida de nuevas infecciones en un plazo de 9 semanas tras el tratamiento (evidencia de calidad moderada).

Efectos indeseables:

- Hubo unos pocos pacientes más tratados con dihidroartemisinina + piperaquina que pacientes tratados con artesunato + mefloquina que presentaron una prolongación del intervalo QT (evidencia de calidad baja)
- Hubo unos pocos pacientes más tratados con dihidroartemisinina + piperaquina que pacientes tratados con artesunato + mefloquina o con arteméter + lumefantrina que presentaron una prolongación limítrofe del intervalo QT.

Certeza de la evidencia

Alta

Para todos los criterios de valoración fundamentales: Alta.

Justificación

GRADE

Si no hay una resistencia al medicamento asociado, los cinco TCA recomendados han mostrado todos ellos la obtención de una tasa de fracasos terapéuticos ajustada según la PCR de un 5% en múltiples ensayos realizados en diversos entornos, tanto en adultos como en niños (evidencia de calidad alta) [106][107].

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices decidió recomendar un “menú” de combinaciones autorizadas que los países pueden elegir como tratamiento de primera y segunda línea.

Comentarios

Recomendación: Tratar a adultos y niños con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (incluidos los lactantes, las embarazadas

en el segundo y tercer trimestre y las mujeres que amamantan) con un TCA.

Las opciones de TCA de primera línea aprobadas por la OMS son las siguientes: arteméter + lumefantrina, artesunato + amodiaquina, artesunato + mefloquina, dihidroartemisinina + piperquina y artesunato + sulfadoxina-pirimetamina.

Estas opciones se recomiendan para las personas adultas y la población infantil, incluidos los lactantes y las mujeres durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia.

Al decidir qué TCA adoptar en las políticas nacionales de tratamientos, los responsables de las políticas nacionales deben tener en cuenta lo siguiente: el patrón de resistencia a los medicamentos antimaláricos existente en el país, la eficacia y la seguridad relativas de las combinaciones, su costo, la disponibilidad de formulaciones pediátricas y la disponibilidad de productos con formulaciones conjuntas.

Se prefieren las combinaciones de medicamentos en dosis fijas a los comprimidos sueltos o los productos con blísteres mixtos.

El grupo de elaboración de directrices decidió recomendar un “menú” de combinaciones autorizadas que los países pueden elegir como tratamiento de primera y segunda línea. Los estudios de modelaje sugieren que disponer de múltiples TCA de primera línea para su uso puede ser útil para prevenir o retrasar la aparición de resistencia.

Recomendación: Se recomienda el empleo de dihidroartemisinina + piperquina para un uso general.

Una revisión sistemática mostró que el esquema de dihidroartemisinina + piperquina actualmente recomendado por los fabricantes da lugar a una posología que no es la óptima en los niños pequeños. El grupo se propone recomendar un esquema modificado basado en modelos de farmacocinética.

La Agencia Europea de Medicamentos ha solicitado estudios adicionales del riesgo de prolongación del intervalo QT.

El TCA es una combinación de un derivado de artemisinina de acción rápida junto con un fármaco asociado de acción más prolongada (que se elimina más lentamente). El componente derivado de la artemisinina elimina rápidamente los parásitos de la sangre (reduciendo el número de parásitos en un factor de aproximadamente 10.000 en cada ciclo asexual de 48 h) y es también activo contra las formas sexuadas de los gametocitos a través de las cuales se produce la transmisión continua a los mosquitos. El fármaco asociado de acción más prolongada elimina los parásitos restantes y aporta protección frente a la aparición de resistencia al derivado de artemisinina. Los medicamentos asociados con una semivida de eliminación más prolongada proporcionan también un período de profilaxis después del tratamiento.

El grupo de elaboración de directrices recomendó el empleo de dihidroartemisinina + piperquina en el 2009, pero volvió a evaluar la evidencia en el 2013 tras la aparición de datos adicionales sobre su seguridad. El grupo observó una pequeña prolongación del intervalo de QT en términos absolutos con el empleo de dihidroartemisinina + piperquina, pero se mostró satisfecho por el hecho de que el aumento fuera de una magnitud comparable al observado con la cloroquina y no tuviera trascendencia clínica [110][111].

5.2.2 Duración del tratamiento

Una esquema de 3 días del componente derivado de la artemisinina del TCA cubre dos ciclos asexuados, con lo que se consigue que quede tan solo una pequeña parte de los parásitos para ser eliminados por el fármaco asociado, lo cual reduce la posibilidad de aparición de resistencia a este último. Por

consiguiente, no se recomienda el empleo de esquemas más cortos (1–2 días), ya que son menos eficaces, tienen un menor efecto sobre los gametocitos y aportan menos protección al fármaco asociado, que se elimina lentamente.

Recomendación fuerte

Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (2015)

Duración del tratamiento de TCA: Los esquemas de TCA deben proporcionar un tratamiento de 3 días con un derivado de artemisinina.

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables

- Con el empleo de los TCA que incluyen 3 días de un derivado de artemisinina son menos los pacientes que presentan un fracaso terapéutico en los 28 primeros días (evidencia de calidad alta).
- Con el empleo de los TCA que incluyen 3 días de un derivado de artemisinina hay también menos participantes que presenten gametocitemia en el día 7 (evidencia de calidad alta).

Certeza de la evidencia

Para todos los criterios de valoración fundamentales: Alta.

Justificación

GRADE

En cuatro ensayos comparativos y aleatorizados en los que se comparó directamente la adición de 3 días de artesunato al tratamiento de SP con 1 día de artesunato con SP:

- Tres días de artesunato redujeron la tasa de fracasos terapéuticos ajustada según la PCR en los 28 primeros días en comparación con el empleo de 1 día de artesunato (RR, 0,45; IC del 95%, 0,36–0,55, cuatro ensayos, 1202 participantes, evidencia de calidad alta).
- Tres días de artesunato redujeron el número de participantes que presentaron gametocitemia el día 7 en comparación con 1 día de artesunato (RR, 0,74; IC del 95%, 0,58–0,93, cuatro ensayos, 1260 participantes, evidencia de calidad alta).

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices consideró que son necesarios 3 días de un derivado de artemisinina para proporcionar una eficacia suficiente, promover una buena adhesión terapéutica y reducir al mínimo el riesgo de farmacorresistencia que se produce con un tratamiento incompleto.

Comentarios

Puede ser necesario un tratamiento de TCA más largo para alcanzar una tasa de curación de > 90% en las zonas con *P. falciparum* resistente a artemisinina, pero los ensayos existentes son insuficientes para poder hacer recomendaciones definitivas. Un esquema de 3 días del componente derivado de la artemisinina del TCA cubre dos ciclos asexuados, con lo que se consigue que quede tan solo una pequeña parte de los parásitos para ser eliminados por el fármaco asociado, lo cual reduce la posibilidad de aparición de resistencia a este último. Por consiguiente, no se recomienda el empleo de esquemas más cortos (1–2 días), ya que son menos eficaces, tienen un menor efecto sobre los gametocitos y aportan menos protección al fármaco asociado que se elimina lentamente.

Justificación de la recomendación:

El grupo de elaboración de directrices considera que son necesarios 3 días de un derivado de artemisinina para proporcionar una eficacia suficiente, promover una buena adhesión terapéutica y reducir al mínimo el riesgo de farmacorresistencia que se produce con un tratamiento incompleto.

5.2.3 Posología del tratamiento combinado basado en la artemisinina

Los esquemas de TCA deben garantizar una posología óptima para prolongar su vida terapéutica útil, es decir, para potenciar al máximo la probabilidad de una curación clínica y parasitológica rápida, reducir al mínimo la transmisión y retrasar la farmacorresistencia.

Es esencial alcanzar concentraciones eficaces de los medicamentos antimaláricos durante un tiempo suficiente (exposición) en todos los grupos de población destinatarios para asegurar unas tasas de curación elevadas. Las recomendaciones posológicas que siguen se basan en el conocimiento de la

relación existente entre la dosis y el perfil de exposición al fármaco (farmacocinética) y la eficacia terapéutica resultante (farmacodinamia), así como en su seguridad. Algunos grupos de pacientes, en especial los niños más pequeños, no reciben dosis óptimas con el empleo de los esquemas posológicos recomendados por los fabricantes y ello compromete la eficacia e impulsa la resistencia. En estas directrices, cuando había evidencia farmacológica indicativa de que ciertos grupos de pacientes no están recibiendo dosis óptimas, se ajustaron los esquemas posológicos para garantizar una exposición similar en todos los grupos de pacientes.

Se resumen a continuación las recomendaciones de posología basada en el peso. Aunque en los niños puede ser más práctica la posología basada en la edad, la relación entre edad y peso difiere en distintos grupos de población. En consecuencia, la posología basada en la edad puede conducir al empleo de dosis insuficientes o excesivas en algunos pacientes, a menos que se disponga de bases de datos amplias de la relación entre peso y edad específicas de la región geográfica para orientar la posología a utilizar en ella.

Hay otros factores diferentes del esquema posológico que pueden afectar también a la exposición a un fármaco y, por lo tanto a la eficacia del tratamiento. La exposición a los medicamentos en un paciente concreto depende también de factores como la calidad del medicamento, la formulación, la adhesión a la medicación y, en algunos fármacos, la toma junto con grasas. Una adhesión terapéutica deficiente es una causa importante de fracaso terapéutico y conduce a la aparición y propagación de la farmacoresistencia. Las combinaciones de medicamentos en dosis fijas promueven la adhesión y se prefieren a los comprimidos sueltos (separados). Los prescriptores deben dedicar el tiempo necesario a explicar a los pacientes por qué deben completar el esquema de tratamiento antimalárico.

Arteméter + lumefantrina

Formulaciones actualmente disponibles: Comprimidos dispersables u ordinarios que contienen 20 mg de arteméter y 120 mg de lumefantrina, y comprimidos ordinarios que contienen 40 mg de arteméter y 240 mg de lumefantrina en una formulación combinada en dosis fijas. La formulación pediátrica de comprimidos dispersables con aromatizantes facilita el empleo en los niños pequeños.

Intervalo de dosis previstas: Una dosis total de 5–24 mg/kg de pc de arteméter y 29–144 mg/kg de pc de lumefantrina.

Esquema posológico recomendado: La administración de arteméter + lumefantrina se realiza dos veces al día durante 3 días (total, seis dosis). En lo posible, las dos primeras dosis deben administrarse con 8 h de separación entre ellas.

5 a < 15	20 + 120
15 a < 25	40 + 240
25 a < 35	60 + 360
≥ 35	80 + 480

Factores asociados a una alteración de la exposición al fármaco y de la respuesta al tratamiento:

- Se ha documentado una reducción de la exposición a la lumefantrina en los niños pequeños (< 3 años) así como las embarazadas, los adultos de gran tamaño corporal, los pacientes tratados con mefloquina, rifampicina o efavirenz, y en los fumadores. Dado que esos grupos de población destinatarios pueden tener un mayor riesgo de fracaso terapéutico, es preciso realizar un seguimiento más estrecho de sus respuestas al tratamiento y asegurar una adhesión plena a la medicación.
- Se ha observado una mayor exposición a la lumefantrina en los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos antirretrovirales que contienen lopinavir o lopinavir/ritonavir, aunque sin un aumento de la toxicidad; por consiguiente, no está indicado ningún ajuste de la dosis.

Observaciones adicionales:

- Una ventaja de este TCA es que la lumefantrina no se comercializa en monoterapia y no se ha usado nunca como medicación única para el tratamiento de la malaria.
- La absorción de la lumefantrina se potencia cuando se administra conjuntamente con grasas. Se debe informar a los pacientes o los cuidadores de que este TCA debe tomarse inmediatamente después de la ingestión de alimentos o una bebida que contenga grasa (por ejemplo, la leche), en especial en el segundo y tercer días de tratamiento.

Artesunato + amodiaquina

Formulaciones actualmente disponibles: Una combinación de medicamentos en dosis fijas en comprimidos que contienen 25 + 67,5 mg, 50 + 135 mg o 100 + 270 mg de artesunato y amodiaquina, respectivamente.

Dosis e intervalos de dosis previstos: Las dosis (y los intervalos de dosis) previstas son de 4 (2–10) mg/kg de pc al día de artesunato y 10 (7,5–15) mg/kg de pc al día de amodiaquina una vez al día durante 3 días. Se recomienda un margen de dosis terapéuticas totales de 6–30 mg/kg de pc al día de artesunato y de 22,5–45 mg/kg de pc al día de amodiaquina.

Peso corporal (kg)	Dosis (mg) de arteméter + lumefantrina administrada dos veces al día durante 3 días
--------------------	---

Peso corporal (kg)	Dosis de artesunato + amodiaquina (mg) administrada diariamente durante 3 días
4.5 a < 9	25 + 67.5
9 a < 18	50 + 135
18 a < 36	100 + 270
≥ 36	200 + 540

Factores asociados a una alteración de la exposición al fármaco y de la respuesta al tratamiento:

- El fracaso terapéutico después de la monoterapia de amodiaquina fue más frecuente en los niños con un peso inferior al normal para su edad. Por consiguiente, debe supervisarse estrechamente su respuesta al tratamiento con artesunato + amodiaquina.
- El tratamiento con artesunato + amodiaquina se asocia a neutropenia grave, en particular en los pacientes con una coinfección por el VIH y en especial en los tratados con zidovudina o con cotrimoxazol. El uso concomitante de efavirenz aumenta la exposición a la amodiaquina y la hepatotoxicidad. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de artesunato + amodiaquina en los pacientes que toman zidovudina, efavirenz o cotrimoxazol, a menos que este sea el único TCA del que puede disponerse con prontitud.

Observaciones adicionales:

- No se han observado cambios significativos de la farmacocinética de la amodiaquina o de su metabolito desetilamodiaquina durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo; por consiguiente, no se recomienda realizar ajustes de la dosis.
- No se ha observado efecto alguno de la edad en las concentraciones plasmáticas de amodiaquina y desetilamodiaquina, de manera que no está indicado ningún ajuste de la dosis en función de la edad. Existen pocos datos sobre la farmacocinética de la amodiaquina en el primer año de vida.

Artesunato + mefloquina

Formulaciones actualmente disponibles: Una formulación de dosis fijas en comprimidos pediátricos que contienen 25 mg de artesunato y 55 mg de clorhidrato de mefloquina (equivalentes a 50 mg de mefloquina base) y comprimidos para adultos que contienen 100 mg de artesunato y 220 mg de clorhidrato de mefloquina (equivalentes a 200 mg de mefloquina base).

Dosis e intervalos de dosis previstos: Las dosis (y los intervalos de dosis) previstas son de 4 (2–10) mg/kg de pc al día de artesunato y 8,3 (7–11) mg/kg de pc al día de mefloquina una

vez al día durante 3 días.

Peso corporal (kg)	Dosis de artesunato + mefloquina (mg) administrada diariamente durante 3 días
5 a < 9	25 + 55
9 a < 18	50 + 110
18 a < 30	100 + 220
≥ 30	200 + 440

Observaciones adicionales:

- La mefloquina se asoció a un aumento de la incidencia de náuseas, vómitos, mareo, disforia y alteraciones del sueño en los ensayos clínicos, pero estos síntomas rara vez son debilitantes, y, en los lugares en los que se ha usado este TCA, en general, se ha tolerado bien. Para reducir los vómitos agudos y optimizar la absorción, la dosis total de mefloquina debe dividirse preferentemente a lo largo de 3 días, como se hace en las actuales combinaciones de dosis fijas.
- Dado que el uso concomitante de rifampicina reduce la exposición a la mefloquina, con lo que podría disminuir su eficacia, los pacientes que toman esta medicación deben ser objeto de un seguimiento cuidadoso para detectar posibles fracasos terapéuticos.

Artesunato + sulfadoxina–pirimetamina

Formulaciones: Disponible actualmente en forma de comprimidos ranurados envasados en blísteres, que contienen 50 mg de artesunato y en comprimidos de una combinación en dosis fijas que contienen 500 mg de sulfadoxina + 25 mg de pirimetamina. No hay ninguna combinación de los medicamentos en dosis fijas.

Dosis e intervalos de dosis previstos: Las dosis (y los intervalos de dosis) previstas son de 4 (2–10) mg/kg de pc de artesunato al día administrados una vez al día durante 3 días y una administración única de como mínimo 25 / 1,25 (25–70 / 1,25–3,5) mg/kg de pc de sulfadoxina / pirimetamina mediante una sola dosis el día 1.

Peso corporal (kg)	Dosis de artesunato administrada diariamente durante 3 días (mg)	Dosis de sulfadoxina / pirimetamina (mg) administrada en forma de dosis única el día 1
5 a < 10	25 mg	250 / 12.5
10 a < 25	50 mg	500 / 25
25 a < 50	100 mg	1000 / 50

Peso corporal (kg)	Dosis de artesunato administrada diariamente durante 3 días (mg)	Dosis de sulfadoxina / pirimetamina (mg) administrada en forma de dosis única el día 1
≥ 50	200 mg	1500 / 75

Factores asociados a una alteración de la exposición al fármaco y de la respuesta al tratamiento: La dosis baja de ácido fólico (0,4 mg/día) que es necesaria para proteger al feto de la mujer embarazada frente a los defectos de tubo neural no reduce la eficacia de SP, mientras que las dosis mayores (5 mg/día) sí reducen significativamente su eficacia y no debe administrarse de manera concomitante.

Observaciones adicionales:

- La desventaja de este TCA es que no está disponible en forma de una combinación de medicamentos en dosis fijas. Esto puede comprometer la adhesión y aumentar el riesgo de distribución de comprimidos sueltos de artesunato, a pesar de la prohibición de la OMS de usar el artesunato en monoterapia.
- Es probable que la resistencia aumente con el uso generalizado persistente de SP, sulfaleno-pirimetamina y cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol). Afortunadamente, los marcadores moleculares de la resistencia a antifolatos y sulfonamidas muestran una buena correlación con las respuestas terapéuticas. Deben supervisarse estas respuestas en las zonas en las que se emplee este medicamento.

Recomendación fuerte

Recomendación posológica modificada para el uso de dihidroartemisinina + piperquina en niños pequeños (2015)

Los niños de un peso < 25 kg tratados con dihidroartemisinina + piperquina deben recibir un mínimo de 2,5 mg/kg de pc al día de dihidroartemisinina y 20 mg/kg de pc al día de piperquina diariamente durante 3 días.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

Consejo Práctico

Formulaciones: Disponible actualmente en forma de combinación de medicamentos en dosis fijas con comprimidos que contienen 40 mg de dihidroartemisinina y 320 mg de piperquina y comprimidos pediátricos que contienen 20 mg de dihidroartemisinina y 160 mg de piperquina.

Dosis e intervalos de dosis previstos: Las dosis (y los intervalos de dosis) previstas son de 4 (2-10) mg/kg de pc al día de dihidroartemisinina y 18 (16-27) mg/kg de pc al día de piperquina una vez al día durante 3 días en los adultos y los niños de un peso ≥ 25 kg. Las dosis (y los intervalos de dosis) previstas para los niños de un peso < 25 kg son de 4 (2,5-10) mg/kg de pc al día de dihidroartemisinina y 24 (20-32) mg/kg de pc al día de piperquina una vez al día durante 3 días.

Esquema posológico recomendado: El esquema posológico actualmente recomendado por el fabricante proporciona una exposición adecuada a la piperquina y unas tasas de curación excelentes (> 95%), excepto en los niños de < 5 años de edad, en los que el riesgo de fracaso terapéutico aumenta al triple. Los niños de este grupo etario presentan concentraciones plasmáticas de piperquina significativamente inferiores a las de los niños mayores y los adultos a los que se administra la misma dosis en mg/kg de pc. Los niños con un peso < 25 kg deben ser tratados con un mínimo de 2,5 mg/kg de pc de dihidroartemisinina y 20 mg/kg de pc de piperquina para alcanzar la misma exposición que tienen los niños de un peso ≥ 25 kg y los adultos.

La administración de dihidroartemisinina + piperquina debe realizarse diariamente durante 3 días.

Peso corporal (kg)	Dosis de dihidroartemisinina + piperquina (mg) administrada diariamente durante 3 días
5 a < 8	20 + 160
8 a < 11	30 + 240
11 a < 17	40 + 320
17 a < 25	60 + 480

25 a < 36	80 + 640
36 a < 60	120 + 960
60 a < 80	160 + 1280
>80	200 + 1600

Factores asociados a una alteración de la exposición al fármaco y de la respuesta al tratamiento:

Deben evitarse las comidas con un alto contenido de grasa, ya que aceleran significativamente la absorción de la piperquina, con lo que aumentan el riesgo de una repolarización ventricular retardada que puede ser arritmógena (prolongación del intervalo QT corregido en el electrocardiograma). Las comidas normales no modifican la absorción de la piperquina.

Dado que los niños desnutridos tienen un mayor riesgo de presentar un fracaso terapéutico, debe supervisarse estrictamente su respuesta al tratamiento.

- La exposición a la dihidroartemisinina es inferior en las embarazadas.
- La piperquina se elimina más rápidamente en las embarazadas, y ello acorta el efecto profiláctico de dihidroartemisinina + piperquina después del tratamiento. Dado que esto no afecta la eficacia primaria, no se recomienda un ajuste de la dosis en las embarazadas.

Observaciones adicionales: La piperquina prolonga el intervalo QT en aproximadamente el mismo grado que la cloroquina pero menos que la quinina. No es necesario realizar un electrocardiograma antes de prescribir dihidroartemisinina + piperquina, pero este TCA no debe usarse en pacientes con una prolongación congénita del QT o que tengan una afección clínica o estén siendo tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se han observado signos de cardiotoxicidad en los ensayos aleatorizados grandes realizados ni en el amplio despliegue de esta medicación.

Justificación

El subgrupo de posología examinó todos los datos farmacocinéticos disponibles de dihidroartemisinina-piperquina (6 estudios publicados y 10 estudios de la base de datos WWARN; total de 652 pacientes) [111][112] y luego realizó simulaciones de la exposición a la piperquina en cada grupo de peso. Estas simulaciones mostraron una exposición inferior en los niños pequeños con un mayor riesgo de presentar un fracaso terapéutico. Se predice que los esquemas posológicos modificados proporcionarán una exposición a la piperquina equivalente en todos los grupos etarios.

Otras consideraciones

No se prevé que este ajuste de dosis vaya a dar lugar a concentraciones máximas de piperquina más altas en los niños mayores y los adultos, y puesto que no hay evidencia alguna de un aumento de la toxicidad en los niños pequeños, el GRC llegó a la conclusión de que los efectos beneficiosos predichos de mejora de la exposición a la medicación antimalárica no se producirán a expensas de un mayor riesgo.

5.2.4 Malaria por *P. falciparum* recurrente

La reaparición de la malaria por *P. falciparum* puede ser consecuencia de una reinfección o de un recrudescimiento (fracaso terapéutico). El fracaso terapéutico puede ser consecuencia de la farmacoresistencia o de una exposición insuficiente al medicamento debida a una posología no óptima, una mala adhesión a la medicación, vómitos, una farmacocinética poco habitual en un individuo concreto o una calidad de los medicamentos inferior a la norma. Es importante determinar a partir de la historia clínica del paciente si vomitó el tratamiento anterior o no completó un esquema completo de tratamiento.

Cuando sea posible, el fracaso terapéutico deberá confirmarse parasitológicamente. Esto puede requerir remitir al paciente a un establecimiento que disponga de microscopía o de PDR basadas en la LDH, ya que las pruebas basadas en la proteína 2 rica en histidina de *P. falciparum* (Pf HRP2) pueden continuar siendo positivas durante varias semanas después de la infección inicial, aun cuando no haya un recrudescimiento. Puede ser necesario remitir al paciente de todos modos para obtener un tratamiento de segunda línea. En pacientes concretos puede no ser posible diferenciar el recrudescimiento de la reinfección, si bien la falta de resolución de la fiebre o la parasitemia o su recidiva en un plazo

de 4 semanas tras el tratamiento se consideran fracasos del tratamiento con los TCA actualmente recomendados. En muchos casos, el fracaso terapéutico pasa desapercibido porque no se pregunta al paciente si ha recibido un tratamiento antimalárico en los 1-2 meses previos. A los pacientes que acuden con malaria se les debe preguntar esto sistemáticamente.

Fracaso terapéutico dentro de los primeros 28 días

El tratamiento de segunda línea recomendado es un TCA alternativo de eficacia reconocida en la región. La adhesión terapéutica a los esquemas de tratamiento de 7 días (con artesunato o quinina, que en ambos casos deben administrarse conjuntamente con tetraciclina, doxiciclina o clindamicina) es probable que sea baja si no se observa directamente la toma del tratamiento; estos esquemas han dejado de recomendarse de manera general. Se desaconseja vivamente la distribución y el uso del artesunato oral en monoterapia fuera de centros especiales, y los esquemas de tratamiento que contienen quinina

no son bien tolerados.

Fracaso terapéutico después de 28 días

La reaparición de la fiebre y la parasitemia > 4 semanas después del tratamiento puede deberse a un recrudecimiento o a una nueva infección. La distinción puede hacerse tan solo mediante la determinación con PCR del genotipo de los parásitos de la infección inicial y de la recidiva.

Dado que la PCR no se usa de manera ordinaria en el manejo de los pacientes, todos los presuntos fracasos terapéuticos que se producen más de 4 semanas después del tratamiento inicial deben considerarse, desde un punto de vista operativo, nuevas infecciones, y deben tratarse con el TCA de primera línea. Sin embargo, la reutilización de mefloquina en un plazo de 60 días después del primer tratamiento se asocia a un aumento del riesgo de reacciones neuropsiquiátricas, y debe usarse un TCA alternativo.

5.2.5 Reducción de la transmisibilidad de las infecciones por *P. falciparum* tratadas en zonas con baja intensidad de transmisión

Recomendación fuerte, Baja calidad de la evidencia

Reducción de la transmisibilidad de las infecciones por *P. falciparum* tratadas (2015)

En zonas de baja transmisión, administrar una dosis única de 0,25 mg/kg de pc de primaquina con el TCA a los pacientes con malaria por *P. falciparum* (excepto las embarazadas, los lactantes de < 6 meses y las madres que amamantan a lactantes de < 6 meses) para reducir la transmisión. No se requiere realizar pruebas de G6PD.

Consejo Práctico

Habida cuenta de la preocupación existente respecto a la seguridad de la dosis anteriormente recomendada de 0,75 mg/kg de pc en las personas con deficiencia de G6PD, un panel de expertos de la OMS examinó la seguridad de la primaquina como gametocitocida de *P. falciparum* y llegó a la conclusión de que una dosis única de 0,25 mg/kg de pc de primaquina base tiene una baja probabilidad de causar toxicidad grave, incluso en las personas con deficiencia de G6PD [115]. Por lo tanto, allí donde esté indicado, debe administrarse una dosis única de 0,25 mg/kg de pc de primaquina base el primer día de tratamiento, además de un TCA, a todos los pacientes con malaria por *P. falciparum* confirmada parasitológicamente, salvo las embarazadas, los lactantes de < 6 meses de edad y las mujeres que amamantan a lactantes de < 6 meses de edad, porque los datos existentes sobre la seguridad de su uso en estos grupos son insuficientes.

Cuadro de posología basado en la presentación farmacéutica actual más ampliamente distribuida (7,5 mg de primaquina base)

Peso corporal (kg)	Dosis única de primaquina (mg de primaquina base)
10 ^a a < 25	3.75
25 a < 50	7.5
50 a 100	15

^a La administración a niños pequeños de un peso < 10 kg se ve limitada por el tamaño de los comprimidos actualmente disponibles.

Consúltese [Documento de política acerca de la primaquina en dosis única como gametocitocida en el paludismo por *Plasmodium falciparum* \[116\]](#).

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables

- Las dosis únicas de primaquina de > 0,4 mg/kg de pc redujeron los portadores de gametocitos en el día 8 en alrededor de dos tercios (evidencia de calidad moderada).
- El número de ensayos realizados con dosis de < 0,4 mg/kg de pc es demasiado bajo para poder cuantificar el efecto sobre la frecuencia de portadores de gametocitos (evidencia de calidad baja).
- El análisis de los datos de observación de estudios de la alimentación de los mosquitos indica que 0,25 mg/kg de pc pueden reducir rápidamente la infecciosidad de los gametocitos para los mosquitos.

Efectos indeseables

- Las personas con deficiencia grave de la G6PD tienen un riesgo de presentar hemólisis. Sin embargo, a esta dosis se considera que el riesgo es bajo; los datos existentes son insuficientes para cuantificarlo.

Certeza de la evidencia

Baja

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración cruciales: baja.

Justificación

GRADE

En un análisis de los estudios de observación de la primaquina en dosis única, los datos de los estudios de la alimentación de los mosquitos en 180 personas sugieren que agregar 0,25 mg/kg de primaquina al tratamiento con un TCA puede reducir rápidamente la infecciosidad de los gametocitos para los mosquitos.

En una revisión sistemática de ocho ensayos comparativos y aleatorizados de la eficacia de agregar una dosis única de primaquina al TCA para reducir la transmisión de la malaria, en comparación con el TCA solo [113]:

- las dosis únicas de > 0,4 mg/kg de pc de primaquina redujeron la frecuencia de portadores de gametocitos el día 8 en alrededor de dos tercios (RR, 0,34; IC del 95%, 0,19–0,59, dos ensayos, 269 participantes, *evidencia de certeza alta*); y
- las dosis únicas de > 0,6 mg/kg de pc de primaquina redujeron la frecuencia de portadores de gametocitos el día 8 en alrededor de dos tercios (RR, 0,29; IC del 95%, 0,22–0,37, siete ensayos, 1380 participantes, *evidencia de certeza alta*).

No se han realizado ensayos comparativos y aleatorizados de los efectos sobre la incidencia de la malaria o sobre la transmisión a los mosquitos.

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices consideró que la evidencia indicativa de una relación entre dosis y respuesta obtenida en los estudios de observación de la alimentación de los mosquitos era suficiente para llegar a la conclusión de que la dosis de primaquina de 0,25 mg/kg de pc redujo de forma significativa la transmisibilidad de *P. falciparum*.

Para obtener un beneficio para la población con la reducción de la transmisión de la malaria mediante fármacos gametocitocidas

como la primaquina es necesario que haya un porcentaje muy alto de los pacientes tratados que reciban esos medicamentos y que no haya un reservorio de transmisión grande de portadores asintomáticos del parásito. Por consiguiente, es probable que esta estrategia tan solo resulte eficaz en zonas con una transmisión de la malaria de baja intensidad como uno de los componentes de los programas de preeliminación o eliminación.

Comentarios

Esta recomendación excluye los entornos de transmisión alta, ya que los pacientes sintomáticos constituyen tan solo un pequeño porcentaje del total de la población portadora de gametocitos en una comunidad y es improbable que la primaquina afecte a la transmisión.

Un importante motivo de preocupación para los responsables de las políticas nacionales al usar primaquina ha sido el pequeño riesgo de toxicidad hemolítica en las personas con deficiencia de G6PD, especialmente en los lugares en los que no se dispone de pruebas de G6PD.

La hemólisis potencialmente mortal se considera improbable con la dosis de 0,25 mg/kg de pc sin realizar pruebas de la G6PD [114].

Justificación de la recomendación: El grupo de elaboración de directrices tuvo en cuenta la evidencia existente respecto a las relaciones entre dosis y respuesta en los estudios de observación de la alimentación de los mosquitos que indica una reducción de la transmisibilidad con la dosis de 0,25 mg/kg de pc y el criterio del grupo de examen de la evidencia de la OMS (noviembre del 2012). Su opinión fue que los posibles beneficios para la salud pública del empleo de primaquina en dosis únicas bajas (0,25 mg/kg de pc) además de un TCA para la malaria por *P. falciparum*, sin realizar pruebas de la G6PD, superaban al posible riesgo de efectos adversos.

5.3 Tratamiento de grupos de especial riesgo

Hay varios grupos de población importantes, como los niños pequeños, las embarazadas y los pacientes que toman inductores enzimáticos potentes (por ejemplo, rifampicina, efavirenz), que presentan alteraciones de la farmacocinética que causan una exposición deficiente a los medicamentos antimaláricos. Esto conduce a un aumento de la tasa de fracasos terapéuticos con los esquemas posológicos actuales. Las tasas de fracaso terapéutico son sustancialmente mayores en los pacientes hiperparasitémicos y en los pacientes de zonas con malaria por *P. falciparum* resistente a la artemisinina, y estos grupos requieren una mayor exposición a los medicamentos antimaláricos (duración más larga de concentraciones terapéuticas) que la que se alcanza con las recomendaciones posológicas actuales para el TCA. A menudo no está claro cuál es la mejor forma de obtenerlas. Las posibles opciones incluyen aumentar las dosis administradas, cambiar la frecuencia o la duración de la administración o agregar otro medicamento antimalárico. Sin embargo, es posible que el aumento de las dosis administradas no permita alcanzar la exposición deseada (por ejemplo, la absorción de la lumefantrina se satura), o puede ocurrir que la dosis sea tóxica debido a las concentraciones plasmáticas altas transitorias (piperaquina, mefloquina, amodiaquina, pironaridina). Otra ventaja de alargar la duración del tratamiento (con el empleo de un esquema de 5 días) es que proporciona una exposición adicional del ciclo asexual al componente artemisinínico así como un aumento de la exposición al medicamento asociado. Es urgente evaluar la aceptabilidad, tolerabilidad, seguridad y eficacia de los esquemas potenciados de TCA en estas circunstancias especiales.

Adultos de gran tamaño corporal y obesos

En los adultos de gran tamaño corporal hay un riesgo de uso de dosis insuficientes cuando la posología se establece en función de la edad o cuando se usan tratamientos ordinarios preenvasados basados en el peso del adulto. En principio, la posología para los adultos de gran tamaño corporal debe basarse en alcanzar la dosis pretendida de mg/kg de pc de cada esquema de tratamiento antimalárico. La consecuencia práctica es que podría ser necesario abrir dos envases de un medicamento antimalárico para garantizar un tratamiento suficiente. En los pacientes obesos, es frecuente que se distribuya menos fármaco a la grasa que a otros tejidos; en consecuencia, las dosis deben establecerse en función de una estimación del peso corporal magro o el peso corporal ideal. Los pacientes que tienen un peso elevado pero no son obesos requieren las mismas dosis de mg/kg de pc que los pacientes de menor peso.

En el pasado se ha recomendado el empleo de dosis máximas, pero no hay ninguna evidencia ni justificación que respalde esta práctica. Dado que la evidencia que indica una asociación entre la dosis, la farmacocinética y el resultado del tratamiento en los adultos con sobrepeso o de gran tamaño corporal es limitada, y puesto que no se han evaluado otras opciones posológicas alternativas en ensayos del tratamiento, se recomienda una investigación urgente para cubrir esta laguna del conocimiento. A falta de datos al respecto, los responsables del tratamiento deben intentar realizar un seguimiento de los resultados terapéuticos en los adultos de gran tamaño corporal, siempre que sea posible.

5.3.1 Mujeres durante el embarazo y la lactancia

La malaria durante el embarazo se asocia a recién nacidos de bajo peso al nacer, mayor anemia y, en zonas de baja transmisión, mayores riesgos de malaria grave, pérdida del embarazo y muerte. En los entornos de transmisión alta, a pesar de los efectos adversos sobre el crecimiento fetal, la malaria es generalmente asintomática en el embarazo o se asocia tan solo a síntomas leves e inespecíficos. La información existente sobre la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de la mayoría de los medicamentos antimaláricos en el embarazo es insuficiente, en especial durante el primer trimestre.

Primer trimestre del embarazo

Véase la Justificación en la recomendación.

Segundo y tercer trimestres

La experiencia con los derivados de artemisinina en el segundo y tercer trimestre del embarazo (más de 4000 embarazos documentados) es cada vez más tranquilizadora: no se han descrito efectos adversos en la madre ni en el feto. La evaluación actual de la relación riesgo-beneficio sugiere que deben usarse los TCA para tratar la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones en el segundo y tercer trimestre del embarazo. El tratamiento ordinario actual de seis dosis de arteméter + lumefantrina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones se

ha evaluado en > 1000 mujeres en el segundo y tercer trimestre del embarazo en ensayos comparativos y se ha observado que es bien tolerado y seguro. Sin embargo, en un entorno de baja transmisión de la frontera entre Myanmar y Tailandia, la eficacia del tratamiento ordinario con seis dosis de arteméter + lumefantrina fue inferior al de 7 días de artesunato en monoterapia. La eficacia inferior puede haberse debido a unas concentraciones de los medicamentos inferiores en el embarazo, como se ha observado también recientemente en una zona de transmisión alta de Uganda y la República Unida de Tanzania. Aunque en África hay muchas mujeres que han recibido tratamiento con arteméter + lumefantrina en el segundo o tercer trimestre del embarazo, se están realizando nuevos estudios para evaluar la eficacia, farmacocinética y la seguridad de este tratamiento en las embarazadas. De igual modo, muchas embarazadas de África han sido tratadas con amodiaquina sola o en combinación con SP o artesunato; sin embargo, el uso de amodiaquina para el tratamiento de la malaria en el embarazo se ha documentado formalmente tan solo en > 1300 embarazos. El uso de la amodiaquina en mujeres de Ghana en el segundo y tercer trimestre del embarazo se asoció a efectos secundarios frecuentes de carácter menor, pero no a toxicidad hepática, mielodepresión ni resultados adversos neonatales.

El tratamiento de dihidroartemisinina + piperquina se utilizó con éxito en el segundo y tercer trimestre del embarazo en > 2000 mujeres de la frontera entre Myanmar y Tailandia como tratamiento de rescate, y en Indonesia como tratamiento de primera línea. El tratamiento con SP, a pesar de ser considerado seguro, no es apropiado para el uso como medicamento asociado al artesunato en muchas zonas debido a la resistencia a SP. Si se emplea un tratamiento con artesunato + SP, debe evitarse la administración concurrente de dosis diarias elevadas (5 mg) de suplementos de folato, ya que ello compromete la eficacia del tratamiento con SP. Debe emplearse una dosis inferior de folato (0,4–0,5 mg/kg de pc al día) o un tratamiento distinto del de artesunato + SP.

La mefloquina se considera segura para el tratamiento de la malaria durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo; sin embargo, debe administrarse tan solo en combinación con un derivado de artemisinina.

La quinina se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia en la última etapa del embarazo, y debe usarse (con clindamicina) tan solo si no se dispone de otras alternativas eficaces.

La primaquina y las tetraciclinas no deben usarse en el embarazo.

Posología en el embarazo

Los datos existentes sobre la farmacocinética de los medicamentos antimaláricos usados durante el embarazo son limitados. Los datos disponibles indican que las propiedades farmacocinéticas se ven alteradas a menudo durante el embarazo, pero que las alteraciones son insuficientes para justificar modificaciones de la dosis en este momento. Con la quinina, no se han observado diferencias significativas de exposición durante el embarazo. Los estudios de la farmacocinética del tratamiento con SP usado en el tratamiento preventivo intermitente en el embarazo (TPIe) en muchos lugares revelan una disminución significativa de la exposición a la sulfadoxina, pero los resultados en cuanto a la exposición a la

pirimetamina son poco uniformes. Por consiguiente, no está justificada ninguna modificación de la dosis en este momento.

Se dispone de estudios sobre la farmacocinética de arteméter + lumefantrina, artesunato + mefloquina y dihidroartemisinina + piperquina. La mayoría de los datos existentes corresponden al tratamiento de arteméter + lumefantrina y sugieren una disminución de la exposición global durante el segundo y tercer trimestre. Las simulaciones indican que un esquema de tratamiento ordinario con seis dosis de lumefantrina administradas a lo largo de 5 días en vez de 3 días mejora la exposición, pero los datos disponibles son actualmente insuficientes para recomendar este esquema alternativo. Los datos limitados existentes en embarazadas tratadas con dihidroartemisinina + piperquina sugieren una exposición inferior a la dihidroartemisinina y una ausencia de diferencias globales en cuanto a la exposición total a la piperquina, pero se ha observado una semivida de eliminación más corta de la piperquina. Los datos disponibles sobre el tratamiento de artesunato + mefloquina son insuficientes para recomendar un ajuste de la posología. No existen datos sobre la farmacocinética del tratamiento con artesunato + amodiaquina en embarazadas con malaria por *P. falciparum*, si bien la exposición a los medicamentos fue similar en las mujeres embarazadas y no embarazadas con malaria por *P. vivax*.

Mujeres durante la lactancia

La cantidad de medicamentos antimaláricos que llega a la leche materna y es consumida por los niños a través de la lactancia materna es relativamente baja. La tetraciclina está contraindicada en las madres que amamantan debido a su posible efecto sobre los huesos y los dientes de los lactantes. A la espera de disponer de más información sobre el paso a la leche materna, la primaquina no debe usarse en las mujeres que amamantan, a menos que se haya verificado antes en el lactante la posible presencia de una deficiencia de G6PD.

Recomendación fuerte

Tratar a las embarazadas con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones durante el primer trimestre con 7 días de quinina + clindamicina.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

Consejo Práctico

Dado que la organogénesis tiene lugar principalmente en el primer trimestre, este es un período de máxima preocupación respecto a la posible teratogenicidad, aunque el desarrollo del sistema nervioso continúa a lo largo de todo el embarazo. Los antimaláricos que se consideran seguros en el primer trimestre del embarazo son la quinina, la cloroquina, la clindamicina y el proguanil.

El esquema de tratamiento más seguro en el primer trimestre del embarazo en mujeres con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones es, pues, el de quinina + clindamicina (10 mg/kg de pc dos veces al día) durante 7 días (o bien quinina en

monoterapia si no se dispone de clindamicina). Un TCA o bien un tratamiento oral con artesunato + clindamicina es una posible alternativa si se no dispone de quinina + clindamicina o este tratamiento no da resultado.

En realidad, es frecuente que las mujeres no declaren su embarazo en el primer trimestre o incluso que no sepan todavía que están embarazadas. Por consiguiente, a todas las mujeres en edad fecunda se les debe preguntar sobre la posibilidad de que estén embarazadas antes de administrarles fármacos antimaláricos; esta es una práctica de uso sistemático para la administración de cualquier medicamento a una mujer que pueda estar embarazada. No obstante, a menudo se expondrá inadvertidamente a mujeres que se encuentren al inicio de un embarazo al tratamiento de primera línea disponible, principalmente un TCA. Los datos prospectivos publicados de 700 mujeres expuestas durante el primer trimestre del embarazo no han indicado efectos adversos de los derivados de artemisinina (ni de los fármacos asociados) sobre el embarazo ni sobre la salud del feto o del recién nacido. Los datos disponibles son suficientes para descartar un aumento de $\geq 4,2$ veces en el riesgo de aparición de cualquier defecto importante detectable al nacer (partiendo del supuesto de una prevalencia de base del 0,9%), si la mitad de las exposiciones se producen durante el período de sensibilidad embrionaria (4–9 semanas después de la concepción). Estos datos son tranquilizadores para asesorar a las mujeres que han estado expuestas a un fármaco antimalárico al inicio del primer trimestre, e indican que no es necesaria la interrupción del embarazo a causa de esa exposición.

Posología en el embarazo

Los datos existentes sobre la farmacocinética de los medicamentos antimaláricos usados durante el embarazo son limitados. Los datos disponibles indican que las propiedades farmacocinéticas se ven alteradas a menudo durante el embarazo, pero que las alteraciones son insuficientes para justificar modificaciones de la dosis en este momento. Con la quinina, no se han observado diferencias significativas de exposición durante el embarazo. Los estudios de la farmacocinética del tratamiento con SP usado en el TPE en muchos lugares revelan una disminución significativa de la exposición a la sulfadoxina, pero los resultados en cuanto a la exposición a la pirimetamina son poco uniformes. Por consiguiente, no está justificada ninguna modificación de la dosis en este momento.

Se dispone de estudios sobre la farmacocinética de arteméter + lumefantrina, artesunato + mefloquina y dihidroartemisinina + piperaquina. La mayoría de los datos existentes corresponden al tratamiento de arteméter + lumefantrina y sugieren una disminución de la exposición global durante el segundo y tercer trimestre. Las simulaciones indican que un esquema de tratamiento ordinario con seis dosis de lumefantrina administradas a lo largo de 5 días en vez de 3 días mejora la exposición, pero los datos disponibles son actualmente insuficientes para recomendar este esquema alternativo. Los datos limitados existentes en embarazadas tratadas con dihidroartemisinina + piperaquina sugieren una exposición inferior a la dihidroartemisinina y una ausencia de diferencias globales en cuanto a la exposición total a la piperaquina, pero se ha observado una semivida de eliminación más corta de la piperaquina. Los datos disponibles sobre el tratamiento de artesunato + mefloquina son insuficientes para recomendar un ajuste de la posología. No existen datos sobre la farmacocinética del tratamiento con artesunato + amodiaquina en embarazadas con malaria por *P. falciparum*, si bien la exposición a los medicamentos fue similar en las mujeres embarazadas y no embarazadas con malaria por *P. vivax*.

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos indeseables:

- Los datos prospectivos publicados de 700 mujeres expuestas durante el primer trimestre del embarazo no han indicado efectos adversos de los derivados de artemisinina sobre el embarazo ni sobre la salud del feto o del recién nacido.
- Los datos actualmente disponibles solo son suficientes para descartar un aumento de $\geq 4,2$ veces del riesgo de que se dé algún defecto importante detectable al nacer (partiendo del supuesto de una prevalencia de base del 0,9%), si la mitad de las exposiciones se producen durante el período de sensibilidad embrionaria (4–9 semanas después de la concepción).

Justificación

Evidencia que respalda la recomendación

Los datos disponibles no permitieron realizar una evaluación usando la metodología GRADE, ya que la evidencia respecto a un tratamiento alternativo con el empleo de un TCA es inexistente o casi inexistente.

La evaluación de la seguridad basada en los datos prospectivos publicados de 700 mujeres expuestas durante el primer trimestre

del embarazo no ha indicado efectos adversos de los derivados de artemisinina sobre el embarazo ni sobre la salud del feto o del recién nacido.

Los datos actualmente disponibles solo son suficientes para descartar un aumento de $\geq 4,2$ veces del riesgo de que se dé algún defecto importante detectable al nacer (partiendo del supuesto de una prevalencia de base del 0,9%), si la mitad de las exposiciones se producen durante el período de sensibilidad embrionaria (4–9 semanas después de la concepción).

Otras consideraciones

Los datos limitados disponibles respecto a la seguridad de los derivados de artemisinina en la fase inicial del embarazo son en cierta medida tranquilizadores para poder asesorar a las mujeres que han estado expuestas accidentalmente a un derivado de artemisinina al comienzo del primer trimestre. No es necesaria una interrupción del embarazo a causa de esta exposición.

A falta de datos suficientes sobre la seguridad de los derivados de artemisinina en el primer trimestre del embarazo, el grupo de elaboración de directrices no pudo hacer ninguna recomendación, más allá de reiterar el estado actual de la cuestión.

Comentarios

Los datos anteriores indicaron que los antimaláricos que se consideran seguros en el primer trimestre del embarazo son la quinina, la cloroquina, la clindamicina y el proguanil. Esta evidencia no se volvió a examinar durante el proceso de elaboración de esta directriz.

Los datos limitados disponibles en cuanto a la seguridad de los derivados de artemisinina en la fase inicial del embarazo son, en cierta medida, tranquilizadores para asesorar a las mujeres que han estado expuestas de forma accidental a un derivado de artemisinina en la fase inicial del primer trimestre, y no es necesaria la interrupción del embarazo a causa de esta exposición [117][118].

Justificación de la recomendación

A falta de datos suficientes sobre la seguridad de los derivados de artemisinina en el primer trimestre del embarazo, el grupo de elaboración de directrices no pudo hacer ninguna recomendación, más allá de reiterar el estado actual de la cuestión.

5.3.2 Lactantes y niños pequeños

Los derivados de artemisinina son seguros y bien tolerados por los niños pequeños; por consiguiente, la elección del TCA viene dada en gran parte por la seguridad y la tolerabilidad del medicamento asociado.

El tratamiento de SP (con artesunato) debe evitarse en las primeras semanas de vida porque desplaza de forma competitiva la bilirrubina y, por consiguiente, podría agravar la hiperbilirrubinemia neonatal. La primaquina debe evitarse en los 6 primeros meses de vida (aunque no hay datos sobre su toxicidad en los lactantes) y las tetraciclinas deben evitarse durante toda la primera infancia. Con estas excepciones, ninguno de los demás tratamientos antimaláricos actualmente recomendados ha mostrado una toxicidad grave en los lactantes.

Un retraso en el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en los lactantes y los niños pequeños puede tener consecuencias mortales, en particular en las infecciones más graves. Las incertidumbres antes mencionadas no deben retrasar el tratamiento con los fármacos más eficaces disponibles. Al tratar a niños pequeños, es importante garantizar el empleo de una posología exacta y la retención de la dosis administrada, ya que los lactantes tienen una probabilidad de vomitar el tratamiento antimalárico superior a la de los niños mayores o los adultos. El sabor, el volumen, la consistencia y la tolerabilidad gastrointestinal son factores importantes que determinan que el

niño retenga o no el tratamiento. Las madres necesitan a menudo asesoramiento respecto a las técnicas de administración de los medicamentos y la importancia de administrar de nuevo el fármaco si es vomitado en un plazo de 1 h tras la administración. Dado que en los lactantes el deterioro puede ser rápido, el umbral para el uso de un tratamiento parenteral debe ser mucho menor.

Posología óptima de la medicación antimalárica en niños pequeños

Aunque para muchos fármacos se recomienda una posología basada en la superficie corporal en los niños pequeños, en aras de una mayor simplicidad, los fármacos antimaláricos se han administrado en dosis ordinarias calculadas por kg de pc en todos los pacientes, incluidos los niños pequeños y los lactantes. Este enfoque no tiene en cuenta los cambios de la farmacocinética que se producen con el desarrollo. Las dosis actualmente recomendadas de lumefantrina, piperaquina, SP, artesunato y cloroquina dan lugar a unas concentraciones de los medicamentos en los niños pequeños y los lactantes inferiores a las que se obtienen en los pacientes de mayor edad. Actualmente se recomiendan ajustes de los esquemas posológicos previos de dihidroartemisinina + piperaquina en la malaria sin complicaciones y del artesunato en la malaria grave, con objeto de mejorar la exposición a los medicamentos en este

grupo de población vulnerable. La evidencia existente respecto a arteméter + lumefantrina, SP y cloroquina no aconseja una modificación de las dosis en este momento, pero los niños pequeños deben ser objeto de una vigilancia estrecha, ya que una reducción de la exposición a la medicación puede aumentar el riesgo de un fracaso terapéutico. Los estudios limitados de la amodiaquina y la mefloquina no revelaron ningún efecto importante de la edad en los perfiles de concentración plasmática.

En las situaciones no hospitalarias en las que se requiere un tratamiento parenteral pero no puede administrarse, como ocurre en los lactantes y los niños pequeños que vomitan repetidas veces los medicamentos antimaláricos o que están demasiado débiles para tragarlos o se encuentran en un estado muy grave, se administra artesunato rectal y se traslada al paciente a un establecimiento de salud en el que sea posible utilizar un tratamiento parenteral. La administración rectal de una dosis única de artesunato como tratamiento previo a la remisión del paciente reduce el riesgo de muerte y de discapacidad neurológica, siempre y cuando este tratamiento inicial vaya seguido de un tratamiento antimalárico parenteral apropiado en el hospital. Se presenta una evidencia más amplia sobre la administración rectal de artesunato y otros fármacos antimaláricos previa al traslado del paciente en el apartado 5.5.3 Tratamiento de la malaria grave: opciones de tratamiento previo a la remisión del paciente.

Posología óptima de la medicación antimalárica en los lactantes
Véase más abajo la recomendación para los lactantes con un peso corporal inferior a 5 kg.

Posología óptima de la medicación antimalárica en niños pequeños malnutridos

La malaria y la desnutrición se dan a menudo de forma conjunta. La desnutrición puede dar lugar a una posología inexacta cuando las dosis se basan en la edad (una dosis puede ser demasiado alta

para cualquier lactante con un peso bajo) o en el peso (una dosis puede ser demasiado baja en un lactante con un bajo peso para la edad). Aunque se han realizado muchos estudios de la eficacia de los medicamentos antimaláricos en grupos de población y contextos en los que la desnutrición tenía una prevalencia elevada, hay pocos estudios sobre la farmacocinética específica de los fármacos en personas desnutridas, y en los existentes rara vez se ha diferenciado la desnutrición aguda de la crónica. La absorción de los medicamentos por vía oral puede reducirse si hay diarrea o vómitos, o si se da un tránsito intestinal rápido o hay una atrofia de la mucosa del intestino delgado. La absorción de medicamentos administrados por vía intramuscular y posiblemente por vía rectal puede ser más lenta, y la disminución de la masa muscular puede dificultar la administración repetida de inyecciones intramusculares en los pacientes desnutridos. El volumen de distribución de algunos medicamentos puede ser mayor y las concentraciones plasmáticas pueden ser más bajas. La hipoalbuminemia puede reducir la unión a las proteínas y aumentar la eliminación metabólica, pero la presencia de una disfunción hepática acompañante puede reducir el metabolismo de algunos fármacos; no está claro cuál es el resultado neto.

En estudios pequeños de la farmacocinética de la quinina y la cloroquina se observaron alteraciones en personas con diferentes grados de desnutrición. Los estudios de SP en el TPE y los de la monoterapia con amodiaquina y del tratamiento con dihidroartemisinina + piperquina sugieren una reducción de la eficacia en los niños malnutridos. Un análisis agrupado de los datos de pacientes individuales demostró que las concentraciones de lumefantrina en el día 7 fueron inferiores en los niños < 3 años que tenían un peso inferior al normal para su edad, en comparación con niños y adultos con una nutrición adecuada. Aunque estos resultados son motivo de preocupación, son insuficientes para justificar la aplicación de modificaciones de la dosis (en mg/kg de pc) de cualquiera de los medicamentos antimaláricos en los pacientes con desnutrición.

Recomendación fuerte

Lactantes de peso corporal inferior a 5 kg (2015)

Tratar a los lactantes de un peso < 5 kg que presentan malaria por *P. falciparum* sin complicaciones con el TCA a la misma dosis en mg/kg de pc que la prevista para los niños que pesan 5 kg.

*Recomendación sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

Consejo Práctico

Las propiedades de farmacocinética de muchos medicamentos en los lactantes presentan diferencias notables respecto a las de los adultos, debido a los cambios fisiológicos que se producen en el primer año de vida. El uso de una posología exacta es de especial importancia en los lactantes. El único fármaco antimalárico que está actualmente contraindicado en los lactantes (< 6 meses) es la primaquina.

Se recomienda el uso de un TCA, que debe administrarse según el peso corporal a la misma dosis de mg/kg de pc en todos los

lactantes, incluidos los que tienen un peso < 5 kg, con una supervisión estricta de la respuesta al tratamiento. La falta de formulaciones de la mayor parte de fármacos antimaláricos específicas para los lactantes obliga a menudo a fraccionar comprimidos para adultos, y ello puede hacer que la posología sea inexacta. Cuando las haya, se prefiere el empleo de formulaciones y presentaciones farmacéuticas pediátricas, ya que mejoran la efectividad y la exactitud de la posología del TCA.

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos indeseables:

- Hay cierta evidencia que indica que arteméter + lumefantrina y dihidroartemisinina + piperaquina pueden alcanzar unas concentraciones plasmáticas en los lactantes inferiores a las de los niños mayores y los adultos.

Justificación

Evidencia que respalda la recomendación

Los datos disponibles no permitieron realizar una evaluación usando la metodología GRADE.

En la mayoría de los estudios clínicos no se diferenciaron los subgrupos de lactantes y de niños mayores, y la evidencia correspondiente a los lactantes de corta edad (< 5 kg) es insuficiente para que pueda haber confianza en las recomendaciones de tratamiento actuales. No obstante, a pesar de estas incertidumbres, los lactantes requieren un tratamiento eficaz e inmediato de la malaria. Existe una evidencia limitada que indica que el tratamiento con arteméter + lumefantrina o con dihidroartemisinina + piperaquina alcanza unas concentraciones plasmáticas en los lactantes inferiores a las obtenidas en los niños mayores y los adultos.

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices consideró que la evidencia actualmente existente era demasiado limitada para justificar una revisión formal de la evidencia en esta fase, y no pudo recomendar ningún cambio más allá de reiterar el estado actual de la cuestión. Es necesaria mayor investigación en este campo.

Justificación de la recomendación:

Tratar a los lactantes de un peso < 5 kg con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones con un TCA. La dosis ajustada según el peso debe alcanzar la misma dosis en mg/kg de pc que la prevista para los niños que pesan 5 kg.

5.3.3 Pacientes con coinfección por el HIV

Existe un considerable solapamiento geográfico entre la malaria y la infección por VIH, y hay muchas personas con ambas infecciones juntas. El empeoramiento de la inmunodepresión relacionada con el VIH puede conducir a unas manifestaciones más graves de la malaria. En las embarazadas infectadas por el VIH, aumentan los efectos adversos de la malaria placentaria sobre el peso al nacer. En las zonas de malaria endémica estable, los pacientes infectados por el VIH que son parcialmente inmunes a la malaria pueden tener infecciones más frecuentes y con mayor densidad, mientras que en las zonas de transmisión inestable la infección por el VIH se asocia a un aumento de los riesgos de malaria grave y de muertes relacionadas con la malaria. Se dispone de información limitada respecto a la forma en la que la infección por el VIH modifica las respuestas terapéuticas al TCA. Los estudios iniciales sugirieron que el aumento de la inmunosupresión relacionada con el VIH se asociaba a una disminución de la respuesta al tratamiento con los medicamentos antimaláricos. La información actualmente disponible es insuficiente para modificar las recomendaciones

generales de tratamiento de la malaria para los pacientes con VIH/sida.

Pacientes con coinfección de tuberculosis

Las rifamicinas, y en particular la rifampicina, son inductores potentes del CYP3A4 con una débil actividad antimalárica. La administración concomitante de rifampicina durante el tratamiento con quinina en los adultos con malaria se asoció a un aumento significativo de la exposición a la quinina y una tasa de recrudescimiento cinco veces superior. De manera análoga, un empleo concomitante de rifampicina y mefloquina en adultos sanos se asoció a una reducción de tres veces en la exposición a la mefloquina. En adultos con coinfección por el VIH y tuberculosis que estaban siendo tratados con rifampicina, la administración de arteméter + lumefantrina produjo una exposición significativamente inferior a arteméter, dihidroartemisinina y lumefantrina (reducción de nueve, seis y tres veces, respectivamente). La evidencia existente en este momento es insuficiente para modificar las actuales

recomendaciones posológicas de mg/kg de pc; sin embargo, dado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de

recrudescimiento de las infecciones, deben ser objeto de una vigilancia estrecha.

Recomandación de buena práctica clínica

Pacientes con coinfección por el VIH (2015)

Pacientes con coinfección por el VIH: En las personas que tienen una infección por el VIH/sida y al mismo tiempo malaria por *P. falciparum* sin complicaciones, debe evitarse el empleo de artesunato + SP si están siendo tratadas con cotrimoxazol y debe evitarse el uso de artesunato + amodiaquina si están siendo tratadas con efavirenz o con zidovudina.

Justificación

Se dispone de más datos sobre el uso de arteméter + lumefantrina junto con el tratamiento antirretroviral. Un estudio realizado en niños con malaria sin complicaciones en una zona de transmisión alta de África reveló una reducción del riesgo de recidiva de la malaria después del tratamiento con arteméter + lumefantrina en los que estaban en tratamiento antirretroviral con lopinavir-ritonavir, en comparación con los tratados con antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. La evaluación de la farmacocinética en estos niños y en voluntarios sanos mostró una exposición significativamente mayor a la lumefantrina y una exposición inferior a la dihidroartemisinina con el empleo de un tratamiento con lopinavir-ritonavir, pero no se detectó ninguna consecuencia adversa. En cambio, el tratamiento antirretroviral con efavirenz se asoció a una disminución de entre dos y cuatro veces en la exposición a lumefantrina en los voluntarios sanos y en los adultos y niños con infección de malaria, con un aumento de las tasas de recidiva de esta después del tratamiento. Se requiere una vigilancia estricta. No se ha estudiado aún el aumento de las dosis de arteméter + lumefantrina cuando se usa un tratamiento antirretroviral que incluye efavirenz. La exposición a la lumefantrina y a otros tratamientos antirretrovirales con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, es decir, nevirapina y etravirina, no reveló ningún cambio uniforme que requiriera un ajuste de la dosis.

Los estudios de la administración de quinina junto con lopinavir-ritonavir o ritonavir solo, en voluntarios sanos, mostraron resultados contradictorios. El conjunto de los datos existentes es insuficiente para justificar un ajuste de la dosis. El empleo de dosis únicas de atovacuona-proguanil con efavirenz, lopinavir-ritonavir o atazanavir-ritonavir se asoció en todos los casos con una disminución significativa del área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo de la atovacuona (de entre dos y cuatro veces) y del proguanil (de dos veces), que podría comprometer la eficacia terapéutica o profiláctica. La evidencia existente es insuficiente para modificar las recomendaciones posológicas actuales de mg/kg por pc; sin embargo, estos pacientes deben ser objeto de una estrecha vigilancia.

5.3.4 Viajeros que no tienen inmunidad

Los viajeros que contraen la malaria son a menudo personas sin inmunidad que viven en las ciudades de los países donde la enfermedad es endémica y hay poca o ninguna transmisión, o son visitantes procedentes de países donde la enfermedad no es endémica que se desplazan a zonas con transmisión de la malaria. En ambos casos hay un riesgo superior de malaria grave. Si se trata de un país donde la malaria es endémica, se les debe brindar tratamiento según la política nacional, siempre que el tratamiento recomendado tenga una tasa de curación demostrada reciente de > 90%. Los viajeros que regresan a un país donde la enfermedad no es endémica y presentan luego malaria plantean un problema especial, y la tasa de letalidad es a menudo alta en estos casos; los médicos de zonas no maláricas pueden no estar familiarizados con la malaria y es frecuente que el diagnóstico se retrase; además, puede ocurrir que no se hayan registrado o no se disponga de fármacos antimaláricos eficaces.

Sin embargo, la prevención de la transmisión o de la aparición de resistencia no es pertinente fuera de las zonas en las que la malaria es endémica. Si el paciente ha tomado una quimioprofilaxis, no debe usarse el mismo medicamento para el tratamiento. El tratamiento de la malaria por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* en los viajeros debe ser el mismo que se emplea para los pacientes de las zonas con endemidad (véase el apartado 5.4).

Puede haber algún retraso en la obtención del artesunato, el arteméter o la quinina para el tratamiento de la malaria grave fuera de las zonas endémicas. Si solo se dispone de quinidina parenteral, debe administrarse con una supervisión clínica y electrocardiográfica cuidadosa (véase el apartado 5.5. Tratamiento de la malaria grave).

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Viajeros que no tienen inmunidad (2015)

Tratar con TCA a los viajeros con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones que regresan a lugares en los que la enfermedad no es endémica.

Información Clave

Certeza de la evidencia

Alta

Justificación

GRADE

Los estudios realizados han demostrado de manera uniforme que los cinco TCA recomendados por la OMS se asocian a unas tasas de fracaso terapéutico ajustada según PCR inferiores al 5% en los entornos en los que no hay resistencia al fármaco asociado (evidencia de calidad alta).

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices consideró que la evidencia indicativa de una superioridad de los TCA respecto a tratamientos distintos de los TCA en entornos endémicos es igualmente aplicable a quienes viajan a ellos desde lugares donde la enfermedad no es endémica.

5.3.5 Hiperparasitemia sin complicaciones

La hiperparasitemia sin complicaciones se da en los pacientes que tienen una parasitemia de $\geq 4\%$ pero sin ningún signo de gravedad. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir una

malaria grave y un fracaso terapéutico y se considera que son una fuente importante de resistencia a los fármacos antimaláricos.

Recomandación de buena práctica clínica

Hiperparasitemia (2015)

Las personas con hiperparasitemia de *P. falciparum* tienen un mayor riesgo de presentar un fracaso terapéutico, malaria grave y muerte, y deben ser objeto de una vigilancia estricta, además de la administración de un TCA.

Justificación

En la malaria por *P. falciparum*, el riesgo de progresión a una malaria grave con disfunción de algún órgano vital aumenta cuando la densidad de parásitos es más alta. En entornos de baja transmisión, la mortalidad empieza a aumentar cuando la densidad de parásitos excede de 100.000/ μl (parasitemia de $\sim 2\%$). En la frontera noroccidental de Tailandia, antes de la introducción general del TCA, una parasitemia $> 4\%$ sin signos de gravedad se asoció a una tasa de mortalidad del 3% (cerca de 30 veces superior a la existente en la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones con una densidad de parásitos inferior) y a un riesgo más de seis veces superior de fracaso terapéutico. La relación entre la parasitemia y los riesgos depende del contexto epidemiológico: en los entornos de mayor transmisión, el riesgo de sufrir una malaria grave en los pacientes con una parasitemia alta es inferior, pero una "hiperparasitemia sin complicaciones" continúa mostrando una asociación con una tasa de fracasos terapéuticos significativamente superior.

En los pacientes con una parasitemia de un 4%-10% y sin signos de gravedad también es necesaria una estrecha vigilancia y, si es posible, el ingreso en un hospital. Estos pacientes tienen tasas elevadas de fracaso terapéutico. Las personas no inmunes, como los viajeros y las personas de entornos de baja transmisión, con una parasitemia $> 2\%$ presentan un mayor riesgo y

requieren también una atención estricta. Se considera que una parasitemia > 10% indica una malaria grave en todos los entornos.

Es difícil hacer una recomendación general acerca del tratamiento de la hiperparasitemia sin complicaciones, por varias razones: la detección de estos pacientes requiere un recuento cuantitativo exacto de los parásitos (no se detectarán con recuentos semicuantitativos en extensiones gruesas ni con PDR); el riesgo de malaria grave muestra diferencias considerables; y el riesgo de fracaso terapéutico es también muy diverso. Además, se dispone de poca información sobre las respuestas terapéuticas en la hiperparasitemia sin complicaciones. Dado que el componente artemisinínico de un TCA es esencial para prevenir la progresión a la malaria grave, es preciso garantizar la absorción de la primera dosis (el tratamiento con tan solo atovacuona-proguanil no debe usarse en viajeros que presentan una hiperparasitemia sin complicaciones). Los esquemas de tratamiento más largos son más eficaces; se han usado tanto los esquemas más largos de TCA como un esquema de TAC ordinario de 3 días previo con artesunato parenteral u oral.

5.4 Tratamiento de la malaria sin complicaciones causada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*

Plasmodium vivax representa aproximadamente la mitad del total de casos de malaria fuera de África [3][119][120]. Tiene una prevalencia elevada en Oriente Medio, Asia, el Pacífico Occidental y América Central y del Sur. A excepción de la zona del Cuerno de África, es más raro en África, en donde hay una alta prevalencia del fenotipo Duffy negativo, en particular en el África Occidental, aunque se han descrito casos tanto en Mauritania como en Malí [120]. En la mayoría de las zonas en las que *P. vivax* es prevalente, las tasas de transmisión de la malaria son bajas (excepto en la isla de Nueva Guinea). Los grupos poblacionales afectados alcanzan tan solo una inmunidad parcial frente a este parásito, con lo que las personas de todas las edades tienen un riesgo de sufrir malaria por *P. vivax* [120]. En los lugares en los que hay una prevalencia tanto de *P. falciparum* como de *P. vivax*, las tasas de incidencia de *P. vivax* tienden a alcanzar un máximo a una edad más temprana que las de *P. falciparum*. Esto se debe a que cada inoculación de *P. vivax* puede ir seguida de varias recaídas. Las demás especies de parásitos de la malaria humana, *P. malariae* y *P. ovale* (que son, de hecho, dos especies simpátricas), son menos comunes. *P. knowlesi* es un parásito de los simios, que causa casos ocasionales de malaria en las zonas boscosas o cerca de ellas en el sudeste asiático y el subcontinente indio [121]. En ciertas partes de la isla de Borneo, *P. knowlesi* es la causa predominante de malaria humana y constituye una causa importante de malaria grave.

De las seis especies de *Plasmodium* que afectan a los seres humanos, solo *P. vivax* y las dos especies de *P. ovale* [122] forman hipozoítos, que son etapas del parásito latente en el hígado que producen una recaída semanas o años después de la infección primaria. *P. vivax* invade de forma preferente los reticulocitos, y la enfermedad repetida causa una anemia crónica, que puede ser debilitante y en ocasiones mortal, en particular en los niños pequeños [123]. La malaria por *P. vivax* recurrente constituye un impedimento importante para el desarrollo humano y económico en los grupos afectados. En las zonas en las que coexisten *P. falciparum* y *P. vivax*, el control intensivo de la malaria tiene a menudo un efecto superior en *P. falciparum*, ya que *P. vivax*, es más resistente a las intervenciones.

Aunque se ha considerado que *P. vivax* es una forma benigna de malaria, a veces puede causar una enfermedad grave [124]. La principal complicación es la anemia en los niños pequeños. En la provincia de Papúa de Indonesia [124], y en Papúa Nueva Guinea [125], en donde la transmisión de la malaria es intensa, *P. vivax* es una causa importante de morbilidad y mortalidad por malaria, en particular en los lactantes de corta edad y los niños. A veces hay pacientes de mayor edad que presentan una afectación de un órgano vital similar a la que se da en la malaria por *P. falciparum* grave y complicada [126][127]. Durante el embarazo, la infección por *P. vivax*, al igual que la infección por *P. falciparum*, aumenta el riesgo de aborto y reduce el peso al nacer [117][128]. En las primigrávidas, la reducción del peso al nacer es de aproximadamente dos tercios de la que se asocia a la infección por *P. falciparum*. En una serie grande, este efecto aumentó en los embarazos sucesivos [128].

P. knowlesi constituye una zoonosis que afecta normalmente a los macacos de cola larga y de cola de cerdo. Tiene un ciclo asexual diario, que da lugar a una replicación rápida y una parasitemia elevada. *P. knowlesi* puede causar una enfermedad fulminante similar a la malaria por *P. falciparum* grave (a excepción del coma, que no se da) [129][130]. La coinfección con otras especies es frecuente.

Diagnóstico

El diagnóstico de la malaria por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* se basa en la microscopía. *P. knowlesi* se diagnostica a menudo erróneamente en la microscopía, ya que las formas jóvenes en anillo son similares a las de *P. falciparum*, los trofozoítos tardíos son similares a los de *P. malariae*, y el desarrollo de los parásitos es asíncrono. Se dispone de pruebas diagnósticas rápidas basadas en métodos inmunocromatográficos para la detección de la malaria por *P. vivax*; sin embargo, son relativamente poco sensibles para detectar la parasitemia por *P. malariae* y *P. ovale*. Las pruebas antigénicas de diagnóstico rápido de las especies de *Plasmodium* que afectan al ser humano muestran una baja sensibilidad para las infecciones de *P. knowlesi* en el ser humano en las que la parasitemia es baja [131].

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la malaria por *P. vivax* es doble: curar la infección aguda de la etapa sanguínea y eliminar los hipnozoítos del hígado para prevenir futuras recaídas. Esto se conoce como “cura radical”.

En zonas con *P. vivax* sensible a la cloroquina

Para la malaria por *P. vivax* sensible a la cloroquina, la administración oral de cloroquina a una dosis total de 25 mg de cloroquina base/kg de pc es eficaz y bien tolerada. No se recomienda el empleo de dosis totales inferiores, ya que promueven la aparición de resistencia. La cloroquina se administra a una dosis inicial de 10 mg de cloroquina base/kg de pc, seguido de 10 mg/kg de pc el segundo día y 5 mg/kg de pc en el tercer día. Anteriormente, la dosis de 10 mg/kg de pc iba seguida de 5 mg/kg de pc a las 6 h, 24 h y 48 h. Dado que la cloroquina residual elimina la primera recaída de *P. vivax* tropical (que surge cerca de 3 semanas después del inicio de la enfermedad primaria), las recaídas empiezan a producirse 5–7 semanas después del tratamiento si no se administra un tratamiento curativo radical con primaquina.

El TCA es sumamente eficaz en el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, y ello permite una simplificación (unificación) del tratamiento de la malaria; es decir, todas las infecciones de malaria pueden tratarse con un TCA. La excepción es el tratamiento de artesunato + SP, cuya eficacia se ve significativamente comprometida por la resistencia. Aunque se ha descrito una buena eficacia del tratamiento con artesunato + SP en un estudio realizado en Afganistán, en otras varias zonas (como el sudeste asiático) *P. vivax* ha pasado a ser resistente a SP con mayor rapidez que *P. falciparum*. La respuesta inicial a todos los TCA es rápida en la malaria por *P. vivax*, y ello refleja su gran sensibilidad a los derivados de artemisinina, pero, salvo que se administre primaquina, es frecuente que luego se produzcan recaídas. Los patrones de recidivas posteriores son diferentes, y reflejan la cinética de eliminación de los fármacos asociados. Por lo tanto, las recidivas, que se presume que constituyen recaídas, aparecen antes tras un tratamiento de arteméter + lumefantrina que tras el empleo de dihidroartemisinina + piperaquina o de artesunato + mefloquina, ya que la lumefantrina se elimina más rápidamente que la mefloquina o la piperaquina. Se observa un patrón temporal similar de las recidivas con cada uno de los fármacos en las infecciones por *P. vivax* que se producen tras una tercera parte de las infecciones agudas de malaria por *P. falciparum* que se dan en el sudeste asiático.

En zonas con *P. vivax* resistente a la cloroquina

Los TCA que contienen piperaquina, mefloquina o lumefantrina

son el tratamiento recomendado, aunque el empleo de artesunato + amodiaquina puede ser también eficaz en algunas zonas.

En la revisión sistemática de los TCA para el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, el empleo de dihidroartemisinina + piperaquina proporcionó un efecto profiláctico más prolongado que el obtenido con los TCA de semivida más corta (arteméter + lumefantrina, artesunato + amodiaquina), con una recidiva de la parasitemia significativamente inferior durante 9 semanas de seguimiento (RR, 0,57; IC del 95%, 0,40–0,82, tres ensayos, 1066 participantes). La semivida de la mefloquina es similar a la de la piperaquina, pero el uso de dihidroartemisinina + piperaquina en mono infecciones por *P. vivax* no se ha comparado directamente en ensayos clínicos con el uso de artesunato + mefloquina.

Malaria por *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*, sin complicaciones

La resistencia de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* a los medicamentos antimaláricos no se ha caracterizado bien, y las infecciones causadas por estas tres especies se consideran generalmente sensibles a la cloroquina. Tan solo en un estudio, realizado en Indonesia, se registró una resistencia a la cloroquina en *P. malariae*.

Por consiguiente, las etapas sanguíneas de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* deben ser tratadas con el esquema de tratamiento ordinario de TCA o cloroquina, igual que se hace en la malaria por *P. vivax*.

Infecciones de malaria mixtas

Las infecciones de malaria mixtas son comunes en las zonas endémicas. Por ejemplo, en Tailandia, a pesar de los bajos niveles de transmisión de la malaria, un 8% de los pacientes con malaria aguda por *P. vivax* presentan también una infección por *P. falciparum*, y un tercio de las infecciones agudas por *P. falciparum* van seguidas de una presunta recaída de la malaria por *P. vivax* (lo cual hace que la malaria por *P. vivax* sea la complicación más frecuente de la malaria por *P. falciparum*).

La mejor forma de detectar las infecciones mixtas son las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR; estas infecciones pueden infravalorarse con la microscopía ordinaria. Las infecciones por *P. falciparum* crípticas en la malaria por *P. vivax* pueden detectarse en aproximadamente un 75% de los casos mediante las PDR basadas en el antígeno PfHRP2, pero varias de las PDR no pueden detectar una infección mixta o tienen una sensibilidad baja en la detección de la malaria por *P. vivax* críptica. Los TCA son eficaces frente a todas las especies de la malaria y son también el tratamiento preferido para las infecciones mixtas.

Recomendación de buena práctica clínica

Etapa sanguínea de la infección (2015)

Si no se conoce con certeza la especie causante de la malaria, debe tratarse como una malaria sin complicaciones.

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Etapa sanguínea de la infección (2015)

En las zonas con infecciones sensibles a la cloroquina, se debe tratar a adultos y niños con malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin complicaciones con el empleo de un TCA (excepto en las embarazadas en el primer trimestre) o con cloroquina.

En las zonas donde se registran infecciones resistentes a la cloroquina, se debe tratar a adultos y niños con malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin complicaciones con el empleo de un TCA (excepto en las embarazadas en el primer trimestre).

Consejo Práctico

En zonas con *P. vivax* sensible a la cloroquina

Para la malaria por *P. vivax* sensible a la cloroquina, la administración oral de cloroquina a una dosis total de 25 mg de cloroquina base/kg de pc es eficaz y bien tolerada. No se recomienda el empleo de dosis totales inferiores, ya que promueven la aparición de resistencia. La cloroquina se administra a una dosis inicial de 10 mg de cloroquina base/kg de pc, seguido de 10 mg/kg de pc el segundo día y 5 mg/kg de pc en el tercer día. Anteriormente, la dosis de 10 mg/kg de pc iba seguida de 5 mg/kg de pc a las 6 h, 24 h y 48 h. Dado que la cloroquina residual elimina la primera recaída de *P. vivax* tropical (que surge cerca de 3 semanas después del inicio de la enfermedad primaria), las recaídas empiezan a producirse 5–7 semanas después del tratamiento si no se administra un tratamiento de cura radical con primaquina.

El TCA es sumamente eficaz en el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, y ello permite una simplificación (unificación) del tratamiento de la malaria; es decir, todas las infecciones de malaria pueden tratarse con un TCA. La excepción es el tratamiento de artesunato + SP, cuya eficacia se ve significativamente comprometida por la resistencia. Aunque se ha descrito una buena eficacia del tratamiento con artesunato + SP en un estudio realizado en Afganistán, en otras varias zonas (como el sudeste asiático) *P. vivax* ha pasado a ser resistente a SP con mayor rapidez que *P. falciparum*. La respuesta inicial a todos los TCA es rápida en la malaria por *P. vivax*, y ello refleja su gran sensibilidad a los derivados de artemisinina, pero, salvo que se administre primaquina, es frecuente que luego se produzcan recaídas. Los patrones de recidivas posteriores son diferentes, y reflejan la cinética de eliminación de los fármacos asociados. Por lo tanto, las recidivas, que se presume que constituyen recaídas, aparecen antes tras un tratamiento de arteméter + lumefantrina que tras el empleo de dihidroartemisinina + piperaquina o de artesunato + mefloquina, ya que la lumefantrina se elimina más rápidamente que la mefloquina o la piperaquina. Se observa un patrón temporal similar de las recidivas con cada uno de los fármacos en las infecciones por *P. vivax* que se producen tras una tercera parte de las infecciones agudas de malaria por *P. falciparum* que se dan en el sudeste asiático.

En zonas con *P. vivax* resistente a la cloroquina

Los TCA que contienen piperaquina, mefloquina o lumefantrina son el tratamiento recomendado, aunque el empleo de artesunato + amodiaquina puede ser también eficaz en algunas zonas.

En la revisión sistemática de los TCA para el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, el empleo de dihidroartemisinina + piperaquina proporcionó un efecto profiláctico más prolongado que el obtenido con los TCA de semivida más corta (arteméter + lumefantrina, artesunato + amodiaquina), con una recidiva de la parasitemia significativamente inferior durante 9 semanas de seguimiento (RR, 0,57; IC del 95%, 0,40–0,82, tres ensayos, 1066 participantes). La semivida de la mefloquina es similar a la de la piperaquina, pero el uso de dihidroartemisinina + piperaquina en mono infecciones por *P. vivax* no se ha comparado directamente en ensayos clínicos con el uso de artesunato + mefloquina.

Malaria por *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*, sin complicaciones

La resistencia de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* a los medicamentos antimaláricos no se ha caracterizado bien, y las infecciones

causadas por estas tres especies se consideran generalmente sensibles a la cloroquina. Tan solo en un estudio, realizado en Indonesia, se registró una resistencia a la cloroquina en *P. malariae*.

Por consiguiente, las etapas sanguíneas de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* deben ser tratadas con el esquema de tratamiento ordinario de TCA o cloroquina, igual que se hace en la malaria por *P. vivax*.

Infecciones mixtas por malaria

Las infecciones mixtas por malaria son comunes en las zonas endémicas. Por ejemplo, en Tailandia, a pesar de los niveles bajos de transmisión de la malaria, un 8% de los pacientes con malaria aguda por *P. vivax* presentan también una infección por *P. falciparum*, y un tercio de las infecciones agudas por *P. falciparum* van seguidas de una presunta recaída de la malaria por *P. vivax* (lo cual hace que la malaria por *P. vivax* sea la complicación más frecuente de la malaria por *P. falciparum*).

La mejor forma de detectar las infecciones mixtas son las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR; estas infecciones pueden infravalorarse con la microscopía ordinaria. Las infecciones por *P. falciparum* crípticas en la malaria por *P. vivax* pueden detectarse en aproximadamente un 75% de los casos mediante las PDR basadas en el antígeno PfHRP2, pero varias de las PDR no pueden detectar una infección mixta o tienen una sensibilidad baja en la detección de la malaria por *P. vivax* críptica. Los TCA son eficaces frente a todas las especies de la malaria y son también el tratamiento preferido para las infecciones mixtas.

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables:

- Los TCA eliminan los parásitos más rápidamente que la cloroquina (evidencia de calidad alta).
- Los TCA con una semivida larga proporcionan un período más largo de profilaxis supresora después del tratamiento frente a las recaídas y las infecciones nuevas (evidencia de calidad alta).
- Protocolos nacionales simplificados para todas las formas de malaria sin complicaciones.
- Tratamiento adecuado de *P. falciparum* sin diagnosticar en las infecciones mixtas.

Certeza de la evidencia

Alta

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: alta.

Justificación

GRADE

En una revisión sistemática de los TCA para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* [132], se encontraron cinco ensayos realizados en Afganistán, Camboya, India, Indonesia y Tailandia entre los años 2002 y 2011, con un total de 1622 participantes, en los que se compararon los TCA directamente con la cloroquina. En comparación con la cloroquina:

Los TCA eliminaron los parásitos de la sangre periférica con mayor rapidez (parasitemia después de 24 h de tratamiento: RR, 0,42; IC del 95%, 0,36–0,50, cuatro ensayos, 1652 participantes, evidencia de calidad alta); y

Los TCA fueron como mínimo igual de eficaces para prevenir la recidiva de la parasitemia antes del día 28 (RR, 0,58; IC del 95%, 0,18–1,90, cinco ensayos, 1622 participantes, evidencia de calidad alta).

En cuatro de estos ensayos, se registraron pocos casos de recidiva de la parasitemia antes del día 28, tanto con cloroquina como con los TCA. En el quinto ensayo, realizado en Tailandia en el 2011, se observó un aumento de la recidiva de la parasitemia después del tratamiento con cloroquina (9%), pero fue poco frecuente después del TCA (2%) (RR, 0,25; IC del 95%, 0,09–0,66, un ensayo, 437 participantes).

Las combinaciones de TCA con una semivida larga proporcionaron un efecto profiláctico más prolongado después del tratamiento, con un número significativamente inferior de casos de recidiva de la parasitemia entre el día 28 y el día 42 o el día 63 (RR, 0,57; IC del 95%, 0,40–0,82, tres ensayos, 1066 participantes, evidencia de calidad moderada).

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices reconoció que, en los pocos entornos en los que *P. vivax* es la única especie endémica y en donde la resistencia a la cloroquina sigue siendo baja, el pequeño beneficio adicional puede no compensar el mayor costo del TCA. Los países en los que se usa la cloroquina para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* deben supervisar la aparición de resistencia a la cloroquina y pasar a utilizar un TCA si la tasa de fracasos terapéuticos es > 10% en el día 28.

Comentarios

Los métodos actuales no permiten diferenciar el recrudecimiento de la recaída ni esta de las infecciones nuevas, pero el objetivo del tratamiento es asegurar que las tasas de recidiva de la parasitemia de cualquier origen sean < 10%.

La primaquina tiene una actividad significativa en la etapa asexual frente a la malaria por *P. vivax* y aumenta la respuesta terapéutica a la cloroquina. Cuando se administra primaquina de forma sistemática durante 14 días, ello puede enmascarar una resistencia de bajo nivel a la cloroquina e impedir una recidiva de *P. vivax* en un plazo de 28 días.

Justificación de la recomendación

El grupo de elaboración de directrices reconoció que, en los pocos entornos en los que *P. vivax* es la única especie endémica y en donde la resistencia a la cloroquina sigue siendo baja, el pequeño beneficio adicional puede no compensar el mayor costo del TCA. En estos entornos, se puede continuar considerando el uso de la cloroquina, pero los países deben realizar una vigilancia de la resistencia y cambiar a un TCA cuando la tasa de fracasos terapéuticos sea > 10% al día 28.

Comentarios

Los métodos actuales no diferencian el recrudecimiento de la recaída ni esta de las infecciones nuevas, pero el objetivo del tratamiento es asegurar que las tasas de recidiva de la parasitemia de cualquier origen sean < 10% en un plazo de 28 días.

Cuando no se utilice primaquina para una cura radical, debe emplearse un TCA de eliminación lenta que impida una recidiva de la parasitemia antes del día 28 (dihidroartemisinina + piperaquina o artesunato + mefloquina).

La primaquina tiene una actividad significativa en la etapa asexual frente a la malaria por *P. vivax* y aumenta la respuesta terapéutica a la cloroquina. Cuando se administra primaquina de forma sistemática durante 14 días, ello puede enmascarar una resistencia de bajo nivel a la cloroquina e impedir una recidiva de *P. vivax* en un plazo de 28 días.

Cuando la primaquina se administra sistemáticamente durante 14 días, los TCA con semividas más cortas (arteméter + lumefantrina, o artesunato + amodiaquina) pueden ser suficientes para mantener la tasa de recidiva de la parasitemia antes del día 28 por debajo del 10%.

Justificación de la recomendación

El grupo de elaboración de directrices reconoció que, en los pocos entornos en los que *P. vivax* es la única especie endémica y en donde la resistencia a la cloroquina sigue siendo baja, el pequeño beneficio adicional puede no compensar el mayor costo del TCA. En estos entornos se puede continuar considerando el uso de la cloroquina, pero los países deben realizar una vigilancia de la resistencia y cambiar a un TCA cuando la tasa de fracasos terapéuticos sea > 10% al día 28.

Recomendación fuerte , Muy baja calidad de la evidencia

Etapa sanguínea de la infección (2015)

Tratar a las embarazadas en el primer trimestre con quinina si presentan una malaria por *P. vivax* resistente a la cloroquina.

Información Clave

Certeza de la evidencia

Muy baja

Justificación

En zonas con *P. vivax* resistente a la cloroquina

En el primer trimestre del embarazo, debe usarse quinina en lugar de los TCA (apartado 5.3.1).

Recomendación de buena práctica clínica

Etapa sanguínea de la infección (2015)

Debe usarse la determinación de la posible deficiencia de G6PD de los pacientes para orientar la administración de primaquina para prevenir la recaída.

Consejo Práctico

Consúltese [Pruebas de detección del déficit de G6PD para un uso seguro de la primaquina en la curación radical del paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* malaria: informe de políticas \[133\]](#) y [Guide to G6PD deficiency rapid diagnostic testing to support *P. vivax* radical cure \[134\]](#).

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Etapa sanguínea de la infección (2015)

Prevenir la recaída, tratar la malaria por *P. vivax* o *P. ovale* en niños y adultos (excepto embarazadas, lactantes de < 6 meses, mujeres que amamantan a lactantes de < 6 meses, madres que amamantan a lactantes de mayor edad a menos que se sepa que no presentan una deficiencia de G6PD y personas con deficiencia de G6PD) con un esquema de 14 días de primaquina en todos los entornos de transmisión.

Consejo Práctico

Primaquina para la prevención de recaídas

Para alcanzar una cura radical (curación y prevención de las recaídas), deben prevenirse las recaídas originadas por hipozoítos hepáticos mediante la administración de primaquina. La frecuencia y el patrón de las recaídas varían en distintas zonas geográficas, de tal manera que las tasas de recaída oscilan generalmente entre un 8% y un 80%. Las cepas de *P. vivax* de latencia larga en climas templados continúan teniendo una prevalencia alta en muchas zonas. La evidencia reciente sugiere que, en las zonas endémicas en donde las personas sufren inoculaciones frecuentes de *P. vivax*, una proporción significativa de la población alberga hipozoítos latentes pero "activables". El mecanismo exacto de activación de los hipozoítos latentes no está claro. La evidencia existente indica que las infecciones parasitarias y bacterianas, pero no así las víricas, pueden activar los hipozoítos de *P. vivax*, lo cual explica por qué la infección por *P. vivax* sigue con frecuencia a las infecciones por *P. falciparum* en las zonas endémicas en las que ambos parásitos son prevalentes. Por lo tanto, la eficacia curativa radical de la primaquina debe contrastarse con la frecuencia de recaídas prevalentes y la probable carga de hipozoítos "activables". Los estudios experimentales realizados en la malaria por *P. vivax* y la malaria por *P. cynomolgi* de los simios indican que la dosis total de 8-aminoquinolina administrada es el principal factor determinante de la eficacia curativa radical. En la mayoría de las evaluaciones terapéuticas, la primaquina se ha administrado durante 14 días. Son necesarias dosis totales de 3,5 mg de primaquina base/kg de pc (0,25 mg/kg de pc al día) para las cepas de climas templados y 7 mg de primaquina base/kg de pc (0,5 mg/kg de pc al día) para las de *P. vivax* tropicales causantes de recaídas frecuentes que son prevalentes en el Este de Asia y en Oceanía. La primaquina causa molestias abdominales limitantes de la dosis cuando se toma con el estómago vacío; debe tomarse siempre con alimentos.

Anteriormente no se recomendaba el uso de primaquina para prevenir la recaída en los entornos de transmisión alta, ya que se consideraba que el riesgo de nuevas infecciones contrarrestaba todo posible beneficio de prevención de las recaídas. Es posible que esto se basara en infravaloraciones de la morbilidad y mortalidad asociadas a las recaídas múltiples, en especial en los niños pequeños. Habida cuenta de los beneficios que aporta la prevención de las recaídas y teniendo en cuenta la epidemiología cambiante a nivel mundial y los objetivos más agresivos de control y eliminación de la malaria, el grupo recomienda ahora el empleo de primaquina en todos los entornos.

Formulación de primaquina: Si se dispone de ellos, administrar comprimidos ranurados con un contenido de 7,5 o 15 mg de primaquina. En algunas zonas se dispone de comprimidos de menor dosis que contienen 2,5 y 5 mg de primaquina base y facilitan una posología exacta en los niños. Cuando no se disponga de los comprimidos ranurados, pueden usarse comprimidos de 5 mg.

Dosis terapéutica: 0,25–0,5 mg de primaquina/kg de pc una vez al día durante 14 días.

Anteriormente no se recomendaba el uso de primaquina para prevenir la recaída en los entornos de transmisión alta, ya que se consideraba que el riesgo de nuevas infecciones contrarrestaba todo posible beneficio de prevención de las recaídas. Es posible que esto se basara en infravaloraciones de la morbilidad y mortalidad asociadas a las recaídas múltiples, en especial en los niños pequeños. Habida cuenta de los beneficios que aporta la prevención de las recaídas y teniendo en cuenta la epidemiología cambiante a nivel mundial y los objetivos más agresivos de control y eliminación de la malaria, el grupo recomienda ahora el empleo de primaquina en todos los entornos.

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables:

- Los esquemas de 14 días de primaquina agregada a la cloroquina reducen las tasas de recaída en mayor medida que el empleo de cloroquina sola (evidencia de calidad alta).
- Los esquemas de 14 días de primaquina agregada a la cloroquina pueden hacer que haya menos recaídas que las observadas con esquemas de 7 días (evidencia de calidad baja).

Efectos indeseables:

- Se sabe que la primaquina causa hemólisis en las personas con deficiencia de G6PD.
- De los 15 ensayos incluidos en la revisión Cochrane, en 12 se excluyó explícitamente a las personas con deficiencia de G6PD; en tres de los ensayos no estaba claro si se analizó la presencia de deficiencia de G6PD en los participantes o este fue un motivo de exclusión. Ninguno de los ensayos informó de eventos adversos graves o que limitaran el tratamiento.

Certeza de la evidencia

Alta

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: alta.

Justificación

GRADE

En una revisión sistemática de la primaquina para la cura radical de la malaria por *P. vivax* [135], se compararon 14 días de primaquina con un placebo o con ningún tratamiento en 10 ensayos y se compararon 14 días con 7 días en un ensayo. Los ensayos se realizaron en Colombia, Etiopía, India, Pakistán y Tailandia entre 1992 y el 2006.

En comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento de primaquina:

- 14 días de primaquina (0,25 mg/kg de pc al día) redujeron las recaídas durante 15 meses de seguimiento en alrededor de un 40% (RR, 0,60; IC del 95%, 0,48–0,75, 10 ensayos, 1740 participantes, evidencia de calidad alta).

En comparación con 7 días de primaquina:

- 14 días de primaquina (0,25 mg/kg de pc al día) redujeron las recaídas durante 6 meses de seguimiento en más de un 50% (RR, 0,45; IC del 95%, 0,25–0,81, un ensayo, 126 participantes, evidencia de calidad baja).

No se ha realizado ninguna comparación directa de dosis más altas (0,5 mg/kg de pc durante 14 días) con el esquema de tratamiento ordinario (0,25 mg/kg de pc durante 14 días).

Doce de los 15 ensayos incluidos en la revisión excluyeron explícitamente a las personas con deficiencia de G6PD; en los otros tres no se aportó información al respecto. No se notificaron eventos adversos graves.

Otras consideraciones

Dada la falta de evidencia que permita recomendar otras alternativas, el grupo de elaboración de directrices considera que 0,75 mg

de primaquina/kg de pc administrados una vez a la semana durante 8 semanas constituyen el esquema de tratamiento más seguro para las personas con deficiencia de G6PD leve o moderado.

Comentarios

El esquema de tratamiento con primaquina ampliamente difundido de 0,25 mg de primaquina base/kg de pc al día durante 14 días se basa en estudios de *P. vivax* de latencia prolongada de Corea.

En el sudeste asiático y Oceanía, *P. vivax* produce recaídas a intervalos de 3 semanas y es más resistente a la primaquina. En consecuencia, se han usado dosis mayores de primaquina (0,375-0,5 mg de primaquina base/kg de pc al día), pero hay pocos datos procedentes de ensayos comparativos.

La primaquina está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia < 6 meses después del parto, a menos que se haya analizado si el lactante presenta o no deficiencia de G6PD. Podría administrarse a las mujeres que han dado a luz y han dejado de amamantar al hijo.

Justificación de la recomendación:

El uso de primaquina no se ha recomendado anteriormente en entornos de transmisión alta, en los que se consideró que el riesgo de infecciones nuevas contrarrestaba todo posible beneficio de reducción de las recaídas espontáneas.

Habida cuenta de las características epidemiológicas cambiantes en todo el mundo y de los objetivos más estrictos para el control y la eliminación de la malaria, el grupo recomienda ahora el empleo de primaquina para la cura radical de *P. vivax* en todos los entornos.

Recomendación débil , Muy baja calidad de la evidencia

Etapa sanguínea de la infección (2015)

En las personas con deficiencia de G6PD, debe contemplarse la posibilidad de prevenir las recaídas mediante la administración de primaquina base en dosis de 0,75 mg/kg de pc una vez a la semana durante 8 semanas, con una supervisión médica estricta para detectar una posible hemólisis inducida por este fármaco.

Consejo Práctico

- En los pacientes en los que se conoce la presencia de deficiencia de G6PD, puede contemplarse el empleo de primaquina a una dosis de 0,75 mg de primaquina base/kg de pc una vez por semana durante 8 semanas. La decisión de administrar o evitar el empleo de primaquina debe basarse en la posibilidad de administrar el tratamiento bajo una supervisión médica estricta, con fácil acceso a establecimientos de salud que dispongan de servicios de transfusión de sangre.
- Algunas heterocigotas que presentan un resultado normal o de ausencia de deficiencia en las pruebas cualitativas de tamizaje de la deficiencia de G6PD tienen una actividad de G6PD intermedia y pueden presentar de todos modos una hemólisis sustancial. La deficiencia intermedia (30%–80% del valor normal) y la actividad enzimática normal (> 80% del valor normal) solo pueden diferenciarse con una prueba cuantitativa. Si no se dispone de pruebas cuantitativas, debe considerarse que todas las mujeres y niñas pueden tener una actividad de G6PD intermedia y pueden ser tratadas con el esquema de 14 días de primaquina, con un asesoramiento respecto a la forma de detectar los signos y síntomas de la anemia hemolítica. Se les debe recomendar que suspendan el tratamiento con primaquina y soliciten atención médica en el caso de que aparezcan tales signos.
- Si no se dispone de análisis de la G6PD, la decisión de prescribir o evitar el uso de primaquina debe basarse en una comparación de la probabilidad y los beneficios de la prevención de las recaídas frente a los riesgos de una anemia hemolítica inducida por la primaquina. Ello depende de la prevalencia poblacional de la deficiencia de G6PD, la gravedad de los genotipos prevalentes y la capacidad de los servicios de salud de detectar y tratar las reacciones hemolíticas inducidas por la primaquina.

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables:

- No hay ensayos comparativos de la eficacia o la seguridad de la primaquina en personas con deficiencia de G6PD.

Efectos indeseables:

- Se sabe que la primaquina causa hemólisis en las personas con deficiencia de G6PD.
- De los 15 ensayos incluidos en la revisión sistemática, en 12 se excluyó explícitamente a las personas con deficiencia de G6PD; en tres ensayos, no estaba claro si se analizó en los participantes la presencia de deficiencia de G6PD o este fue un motivo de exclusión. Ninguno de los ensayos informó de eventos adversos graves o que limitaran el tratamiento.

Certeza de la evidencia

Muy baja

Certeza general de la evidencia para todos los resultados fundamentales: muy baja

Justificación**GRADE**

En una revisión sistemática de la primaquina para la cura radical de la malaria por *P. vivax* [135], se compararon 14 días de primaquina con un placebo o con ningún tratamiento en 10 ensayos y se compararon 14 días con 7 días en un ensayo. Los ensayos se realizaron en Colombia, Etiopía, India, Pakistán y Tailandia entre 1992 y el 2006.

En comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento de primaquina:

- 14 días de primaquina (0,25 mg/kg de pc al día) redujeron las recaídas durante 15 meses de seguimiento en alrededor de un 40% (RR, 0,60; IC del 95%, 0,48–0,75, 10 ensayos, 1740 participantes, evidencia de calidad alta).

En comparación con 7 días de primaquina:

- 14 días de primaquina (0,25 mg/kg de pc al día) redujeron las recaídas durante 6 meses de seguimiento en más de un 50% (RR, 0,45; IC del 95%, 0,25–0,81, un ensayo, 126 participantes, evidencia de calidad baja).

No se ha realizado ninguna comparación directa de dosis más altas (0,5 mg/kg de pc durante 14 días) con el esquema de tratamiento ordinario (0,25 mg/kg de pc durante 14 días).

Doce de los 15 ensayos incluidos en la revisión excluyeron explícitamente a las personas con una deficiencia de G6PD; en los otros tres no se aportó información al respecto. No se notificaron eventos adversos graves.

Otras consideraciones

Dada la falta de evidencia que permita recomendar otras alternativas, el grupo de elaboración de directrices considera que 0,75 mg de primaquina/kg de pc administrados una vez a la semana durante 8 semanas constituyen el esquema de tratamiento más seguro para las personas con una deficiencia de G6PD leve o moderada.

Primaquina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Cualquier persona (hombre o mujer) con una actividad de G6PD eritrocitaria < 30% del valor medio normal tiene una deficiencia de G6PD y presentará una hemólisis tras la administración de primaquina. Las mujeres heterocigotas con una actividad eritrocitaria media superior pueden mostrar también una hemólisis sustancial. La deficiencia de G6PD es un trastorno genético hereditario ligado al sexo, que se asocia a una cierta protección frente a la malaria por *P. falciparum* y por *P. vivax* pero también a una mayor vulnerabilidad a la hemólisis por oxidantes. La prevalencia de la deficiencia de G6PD muestra grandes diferencias, pero en las zonas tropicales suele ser de un 3%–35%; se observan frecuencias altas tan solo en las zonas en las que la malaria es o ha sido endémica. Hay muchas (> 180) variantes genéticas diferentes de la deficiencia de G6PD; y casi todas ellas hacen que los hematíes sean vulnerables a la hemólisis por oxidantes, pero la gravedad de esta puede ser diversa. La primaquina genera metabolitos intermedios reactivos que son oxidantes y causan diversos grados de hemólisis en las personas con deficiencia de G6PD. También causa metahemoglobinemia. La gravedad de la anemia hemolítica depende de la dosis de primaquina y de la variante de la enzima G6PD. Afortunadamente, la primaquina se elimina rápidamente, por lo que la hemólisis remite espontáneamente una vez que se suspende la administración del medicamento. Si no hay una exposición a la primaquina o a otro producto oxidante, la deficiencia de G6PD rara vez causa manifestaciones clínicas, por lo que muchos pacientes no saben si tienen o no deficiencia de G6PD. El tamizaje para la

detección de la deficiencia de G6PD no está disponible de manera amplia fuera de los hospitales, pero recientemente se han comercializado pruebas de detección rápidas que pueden usarse en los puntos de atención.

Comentarios

La primaquina está contraindicada en el embarazo y la lactancia, a menos que se haya verificado la inexistencia de deficiencia de G6PD en el lactante. Se podría administrar a las mujeres después de haber dado a luz y dejado de amamantar al niño.

Justificación de la recomendación:

Dada la falta de evidencia que permita recomendar otras alternativas, el grupo de elaboración de directrices considera que un esquema terapéutico de 0,75 mg de primaquina/kg de pc administrados una vez a la semana durante 8 semanas es el más seguro para las personas con deficiencia de G6PD [139].

Preventing relapse in *P. vivax* or *P. ovale* malaria (2015)

Recomandación de buena práctica clínica

Cuando no se conoce si hay o no deficiencia de G6PD y no se dispone de análisis para ello, la decisión de prescribir primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios de agregar este fármaco.

Justificación

Si no se dispone de análisis de la G6PD, la decisión de prescribir o evitar el uso de primaquina debe basarse en una comparación de la probabilidad y los beneficios de la prevención de las recaídas frente a los riesgos de una anemia hemolítica inducida por la primaquina. Ello depende de la prevalencia poblacional de la deficiencia de G6PD, la gravedad de los genotipos prevalentes y la capacidad de los servicios de salud de detectar y tratar las reacciones hemolíticas inducidas por la primaquina.

Recomendación débil , Moderada calidad de la evidencia

Mujeres durante el embarazo y la lactancia: En las mujeres embarazadas o que amamantan, puede contemplarse la posibilidad de una quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que ha finalizado el parto y la lactancia materna, y luego, en función de que haya o no deficiencia de G6PD, puede realizarse un tratamiento con primaquina para prevenir una futura recaída.

Consejo Práctico

La primaquina está contraindicada en las embarazadas y en las mujeres que amamantan (a menos que se sepa que el lactante no presenta deficiencia de G6PD).

Como alternativa, podría administrarse una profilaxis con cloroquina para prevenir las recaídas tras una malaria aguda por *P. vivax* durante el embarazo. Una vez que la madre ha dado a luz y ha finalizado la lactancia materna, podría administrarse primaquina para alcanzar una cura radical.

Existen pocos datos sobre la seguridad de la primaquina en los lactantes, y en el pasado este fármaco no se ha recomendado para ellos. Sin embargo, no hay ninguna razón específica por la que no deba administrarse primaquina a los niños de entre 6 meses y 1 año de edad (siempre que no tengan deficiencia de G6PD), ya que en este grupo etario pueden producirse recaídas múltiples de la malaria por *P. vivax*. Por consiguiente, el grupo de elaboración de directrices recomendó bajar el límite de la restricción de edad hasta los 6 meses.

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables:

- La profilaxis con cloroquina redujo la recidiva de la malaria por *P. vivax* en las embarazadas (evidencia de calidad moderada).

Certeza de la evidencia

Moderada

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: moderada.

Justificación**GRADE**

En una revisión sistemática de la quimioprofilaxis de la malaria en las embarazadas [136], la profilaxis con cloroquina para la malaria por *P. vivax* durante el embarazo se evaluó directamente en un solo ensayo realizado en Tailandia en el 2001. En comparación con la ausencia de quimioprofilaxis:

- La profilaxis con cloroquina redujo sustancialmente la recidiva de la malaria por *P. vivax* (RR, 0,02; IC del 95%, 0,00–0,26, un ensayo, 951 participantes, evidencia de calidad moderada).

Recomendación

La primaquina está contraindicada en las mujeres con malaria por *P. vivax* embarazadas o que amamantan. Por consiguiente, debe considerarse la posible conveniencia de una quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que ha finalizado el parto y la lactancia materna, y luego un tratamiento con 14 días de primaquina para prevenir una futura recaída.

5.5 Tratamiento de la malaria grave

La mortalidad de la malaria grave no tratada (en especial la malaria cerebral) se aproxima al 100%. Con un tratamiento antimalárico efectivo y rápido y una atención de apoyo, la tasa desciende a un total del 10%–20%. Dentro de la definición amplia de malaria grave algunos síndromes se asocian a tasas de mortalidad inferiores (por ejemplo, la anemia grave) mientras que otros tienen tasas de mortalidad superiores (por ejemplo, la acidosis). El riesgo de muerte aumenta cuando hay complicaciones múltiples.

Cualquier paciente con malaria que no pueda tomar los medicamentos orales de manera fiable, que muestre algún signo de disfunción de órganos vitales o que presente un recuento elevado de parásitos tiene un riesgo elevado de muerte. El riesgo exacto depende de la especie del parásito causante de la malaria, el número de sistemas afectados, el grado de disfunción de órganos vitales, la edad, la inmunidad de base, las enfermedades previas y concomitantes, y el acceso al tratamiento apropiado. Ciertas pruebas como el recuento de parásitos, el hematocrito y la glucemia, pueden realizarse de manera inmediata en el punto de atención, pero los resultados de otros parámetros analíticos, si es el caso, pueden no estar disponibles hasta al cabo de horas o días. Dado que la malaria es una enfermedad que puede resultar mortal, a todo paciente en el que se considere que hay un aumento del riesgo se le debe proporcionar el beneficio aportado por el máximo nivel de atención de salud disponible. El médico clínico a cargo no debe preocuparse excesivamente por las definiciones: el paciente grave requiere una atención de apoyo inmediata y, si la malaria grave es una posibilidad, debe iniciarse sin demora la administración de medicación antimalárica por vía parenteral.

Definiciones

Malaria por *P. falciparum* grave: Para fines epidemiológicos, la malaria por *P. falciparum* grave se define por la presencia de una o

varias de las siguientes características, aparecidas sin que haya ninguna otra causa alternativa detectada y en presencia de parasitemia de formas asexuadas de *P. falciparum*.

- Pérdida del conocimiento: Una puntuación de coma de Glasgow < 11 en adultos o una puntuación de coma de Blantyre < 3 en niños.
- Postración: Debilidad generalizada que hace que la persona no pueda permanecer sentada o en bipedestación ni caminar sin ayuda.
- Convulsiones múltiples: Más de dos episodios en 24 h.
- Acidosis: Un déficit de bases de > 8 mEq/l o, si no se dispone de este parámetro, una concentración plasmática de bicarbonato de < 15 mmol/l o un lactato en plasma venoso de ≥ 5 de mmol/l. La acidosis grave se manifiesta clínicamente por una dificultad respiratoria (respiración rápida, profunda y laboriosa).
- Hipoglucemia: Glucosa en sangre o plasma de < 2,2 mmol/l (< 40 mg/dl).
- Anemia malarica grave: Concentración de hemoglobina ≤ 5 g/dl o hematocrito de $\leq 15\%$ en niños < 12 años (< 7 g/dl y < 20%, respectivamente, en los adultos) con un recuento de parásitos de > 10.000/ μ l.
- Insuficiencia renal: Creatinina en plasma o suero > 265 μ mol/l (3 mg/dl) o urea en sangre > 20 mmol/l.
- Ictericia: Bilirrubina en plasma o suero > 50 μ mol/l (3 mg/dl) con un recuento de parásitos de > 100.000/l.
- Edema pulmonar: Confirmado radiológicamente o saturación de oxígeno < 92% respirando aire ambiental con una frecuencia respiratoria de > 30/min, a menudo con tiraje torácico y crepitaciones a la auscultación.
- Hemorragia significativa: Incluida la hemorragia recurrente o

prolongada en la nariz, las encías o los lugares de punción venosa; la hematemesis y las melenas.

- Choque: El choque compensado se define como un relleno capilar en ≥ 3 s o un gradiente de temperatura en las piernas (de la parte media a la parte proximal de la extremidad), pero sin hipotensión. El choque descompensado se define como una presión arterial sistólica < 70 mmHg en niños o < 80 mmHg en adultos, junto con signos de deterioro de la perfusión (frialdad periférica o llenado capilar prolongado).
- Hiperparasitemia: parasitemia de *P. falciparum* $> 10\%$.

Malaria grave por *P. vivax* y *P. knowlesi*: definida igual que para la malaria por *P. falciparum* pero sin umbrales de densidad de parásitos.

La malaria grave por *P. knowlesi* se define igual que la malaria por *P. falciparum*, pero con dos diferencias:

- Hiperparasitemia de *P. knowlesi*: densidad de parásitos $> 100.000/\mu\text{l}$.
- Ictericia y densidad de parásitos $> 20.000/\mu\text{l}$.

Objetivos terapéuticos

El objetivo principal del tratamiento de la malaria grave es evitar la muerte del paciente. Los objetivos secundarios son la prevención de las discapacidades y la prevención de la reactivación de la infección.

La muerte por malaria grave se produce a menudo en un plazo de horas tras el ingreso en un hospital o una consulta, por lo que es esencial alcanzar concentraciones terapéuticas de un fármaco antimalárico de gran eficacia lo antes posible. El manejo de la malaria grave comprende principalmente la evaluación clínica del paciente, el tratamiento antimalárico específico, el tratamiento adicional y la atención de apoyo.

Evaluación clínica La malaria grave es una urgencia médica. Debe mantenerse la permeabilidad de las vías respiratorias en los pacientes inconscientes y debe evaluarse la respiración y la circulación. Debe pesarse al paciente o estimarse su peso corporal, con objeto de poder administrar adecuadamente los medicamentos, incluidos los fármacos antimaláricos y los líquidos. Se colocará una cánula intravenosa y se determinará de inmediato la glucemia (prueba rápida), el hematocrito o la hemoglobina, la parasitemia y, en los adultos, la función renal. Debe llevarse a cabo un examen clínico minucioso, incluido un registro de la puntuación del coma. Se ha preconizado el uso de varias puntuaciones del coma: la escala del coma de Glasgow es apropiada para los adultos, y la modificación sencilla de Blantyre se puede aplicar fácilmente en los niños. En los pacientes inconscientes debe realizarse una punción lumbar para el análisis del líquido cefalorraquídeo, con objeto de descartar la meningitis bacteriana.

El grado de acidosis es un determinante importante del resultado;

debe determinarse el bicarbonato en el plasma o la concentración de lactato en sangre venosa, si fuera posible. Si se dispone de medios para ello, se determinará el Ph en sangre arterial o capilar y la gasometría en los pacientes inconscientes o que presentan hiperventilación o choque. Debe extraerse una muestra de sangre para realizar pruebas cruzadas, determinar el hemograma completo y el recuento de plaquetas, y realizar estudios de la coagulación, un hemocultivo y una analítica bioquímica completa (si fuera posible). Se prestará una atención minuciosa al balance de líquidos del paciente en la malaria grave para evitar tanto la sobrehidratación como la hidratación insuficiente. Las necesidades de cada paciente son muy diversas y dependen de la pérdida de líquido que se haya producido antes del ingreso.

El diagnóstico diferencial de la fiebre en un paciente grave es amplio. El coma y la fiebre pueden deberse a meningoencefalitis o a la malaria. La malaria cerebral no cursa con signos de irritación meníngea (rigidez de cuello, fotofobia o signo de Kernig), pero el paciente puede presentar opistótonos. Dado que la meningitis bacteriana es casi invariablemente mortal si no se trata, deberá realizarse una punción lumbar diagnóstica para descartar esta afección. También existe un considerable solapamiento clínico entre la septicemia, la neumonía y la malaria grave, y puede haber una coexistencia de esas afecciones. Siempre que sea posible se obtendrán muestras de sangre al ingreso para un cultivo bacteriano. En las zonas en las que la malaria es endémica, y en especial en aquellas en las que la parasitemia es frecuente en los grupos de población de menor edad, resulta difícil descartar de inmediato la septicemia en un niño en choque u obnubilado y en estado grave. En tales casos, debe iniciarse de inmediato la administración empírica de antibióticos parenterales de amplio espectro, junto con el tratamiento antimalárico.

Tratamiento de la malaria grave

Es esencial administrar de inmediato dosis plenas de un tratamiento antimalárico eficaz por vía parenteral (o rectal) para el tratamiento inicial de la malaria grave. Esto debe ir seguido de una dosis plena de un TCA eficaz por vía oral. Se dispone de dos clases de medicamentos para el tratamiento parenteral de la malaria grave: derivados de artemisinina (artesanato o arteméter) y alcaloides de la quina (quinina y quinidina). El artesunato parenteral es el tratamiento de elección para todos los casos de malaria grave. Los ensayos clínicos aleatorizados más grandes realizados en la malaria grave por *P. falciparum* mostraron una reducción sustancial de la mortalidad con el empleo del artesunato intravenoso o intramuscular en comparación con la quinina parenteral. La reducción de la mortalidad no se asoció a un aumento de las secuelas neurológicas en los pacientes tratados con artesunato que sobrevivieron a la enfermedad. Además, el uso del artesunato es más sencillo y más seguro.

Opciones de tratamiento previo a la remisión

Véase la recomendación.

Ajuste de la posología parenteral en la insuficiencia renal o la disfunción hepática No es preciso aplicar un ajuste en la posología de los derivados de artemisinina para los pacientes con disfunción

de algún órgano vital. Sin embargo, la quinina se acumula cuando hay una disfunción grave de un órgano vital. Si un paciente con malaria grave tiene una lesión renal aguda persistente o no se produce mejoría clínica alguna en un plazo de 48 h, debe reducirse la dosis de quinina en un tercio, para pasar a 10 mg de la sal/kg de pc cada 12 h. No es necesario un ajuste de la posología si los pacientes están en tratamiento de hemodiálisis o hemofiltración.

Tratamiento de continuación La recomendación actual de los expertos es administrar los medicamentos antimaláricos parenterales para el tratamiento de la malaria grave durante un mínimo de 24 h una vez iniciados (independientemente de que los pacientes sean capaces de tolerar antes la medicación oral) o hasta que el paciente pueda tolerar la medicación oral, antes de administrar el tratamiento de seguimiento por vía oral.

Después de iniciado el tratamiento parenteral, cuando el paciente pueda tolerar el tratamiento oral, es esencial continuar el tratamiento con un fármaco antimalárico eficaz por vía oral y completarlo, mediante la administración de un esquema completo de un TCA eficaz (artesanato + amodiaquina, arteméter + lumefantrina o dihidroartemisinina + piperaquina). Si el paciente ha presentado inicialmente una pérdida del conocimiento, debe evitarse el empleo de los TCA que contengan mefloquina, dada la mayor incidencia de complicaciones neuropsiquiátricas con este fármaco. Cuando no se disponga de un TCA, puede usarse un tratamiento con artesunato + clindamicina, artesunato + doxiciclina, quinina + clindamicina o quinina + doxiciclina para el tratamiento de continuación. Se prefiere la doxiciclina a otras tetraciclinas porque puede administrarse una sola vez al día y no se acumula en los casos de insuficiencia renal, pero no debe utilizarse en los niños < 8 años ni en las embarazadas. Dado que el tratamiento con doxiciclina se inicia tan solo cuando el paciente está suficientemente recuperado, el esquema de 7 días de doxiciclina termina después de la administración de artesunato, arteméter o quinina. Si se dispone de ella, puede usarse la clindamicina en su lugar en niños y embarazadas.

Atención de apoyo continuo

Los pacientes con malaria grave requieren una atención de enfermería intensiva, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos allí donde esto sea posible. Deben realizarse observaciones clínicas con la mayor frecuencia posible, y ello incluirá una vigilancia de las constantes vitales, la puntuación del coma y la diuresis. Debe determinarse la glucemia cada 4 h, si fuera posible, en especial en los pacientes inconscientes.

Manejo de las complicaciones La malaria grave se asocia a diversas manifestaciones y complicaciones, que es preciso detectar con prontitud y tratar como se indica a continuación.

Manejo clínico inmediato de las manifestaciones y complicaciones graves de la malaria por *P. falciparum*

Coma (malaria cerebral)	Mantener la permeabilidad de las vías respiratorias, colocar al paciente de lado, descartar otras causas tratables del coma (por ejemplo, hipoglucemia, meningitis bacteriana); evitar tratamientos complementarios nocivos, intubar de ser necesario.
Hiperpirexia	Aplicar esponjas húmedas tibias, abanicar, manta de enfriamiento y paracetamol.
Convulsiones	Mantener la permeabilidad de las vías respiratorias; tratar con prontitud con diazepam intravenoso o rectal, lorazepam, midazolam o paraldehído intramuscular. Verificar la glucemia.
Hipoglucemia	Verificar la glucemia, corregir la hipoglucemia y mantener la glucemia con la infusión de líquido que contenga glucosa. Aunque la hipoglucemia se define como una concentración de glucosa < 2,2 mmol/l, el umbral para la intervención es un valor < 3 mmol/l en los niños de < 5 años y un valor de < 2,2 mmol/l en los niños mayores y los adultos.
Anemia grave	Transfundir sangre completa fresca y sometida a tamizaje
Edema pulmonar agudo ^b	Incorporar al paciente hasta un ángulo de 45 °, administrar oxígeno, administrar un diurético, suspender la administración de líquidos intravenosos, intubar y agregar presión positiva espiratoria final o presión positiva continua de las vías respiratorias en caso de hipoxemia con peligro para la vida.
Lesión renal aguda	Descartar las causas prerrenales, verificar el balance de líquidos y el sodio urinario; si hay una insuficiencia renal establecida, agregar hemofiltración o hemodiálisis o, si no se dispone de ello, diálisis peritoneal.
Hemorragia espontánea y coagulopatía	Transfundir sangre completa fresca y sometida a tamizaje (crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, si se dispone de ello); administrar una inyección de vitamina K.
Acidosis metabólica	Descartar o tratar la hipoglucemia, la hipovolemia y la septicemia. Si es grave, agregar hemofiltración o hemodiálisis.
Choque	Sospechar la posible presencia de una septicemia, tomar muestras de sangre para cultivo; administrar antimicrobianos de

Manifestación o complicación

Manejo inmediato^a

	amplio espectro por vía parenteral, corregir las alteraciones hemodinámicas.
--	--

^a It is assumed that appropriate antimalarial treatment will have been started in all cases.

^b Prevent by avoiding excess hydration

Aspectos adicionales del manejo

Tratamiento con líquidos

Deben evaluarse las necesidades de líquidos de forma individualizada en cada paciente. Los adultos con malaria grave son muy vulnerables a la sobrecarga de líquidos, mientras que los niños tienen mayores probabilidades de sufrir deshidratación. El esquema de administración de líquidos debe adaptarse a la infusión de los medicamentos antimaláricos. La infusión rápida en embolada de coloides o cristaloides está contraindicada. Si se dispone de ello, debe iniciarse una hemofiltración de forma temprana para abordar la lesión renal aguda o la acidosis metabólica grave, que no responden a la rehidratación. Dado que el grado de depleción de líquidos presenta diferencias considerables entre los distintos pacientes con malaria grave, no es posible hacer una recomendación general sobre la reposición de líquidos; debe evaluarse a cada paciente de forma individualizada y la reposición de líquidos se basará en el déficit calculado. En los entornos de transmisión alta, los niños presentan generalmente al inicio una anemia grave e hiperventilación (denominada, a veces, "dificultad respiratoria") como consecuencia de la acidosis metabólica y la anemia; se les debe tratar con transfusiones de sangre. En los adultos, hay una línea de división muy fina entre la sobrehidratación, que puede causar un edema pulmonar, y la infrahidratación, que contribuye a producir el choque, el empeoramiento de la acidosis y la insuficiencia renal. Debe hacerse una determinación cuidadosa y frecuente de la presión venosa yugular, la perfusión periférica, el llenado venoso, la turgencia de la piel y la diuresis.

Transfusión de sangre

La malaria grave se asocia a la aparición rápida de anemia cuando los eritrocitos infectados, infectados previamente y no infectados son hemolizados o retirados de la circulación por el bazo. A ser posible, debe transfundirse sangre fresca tras la realización de pruebas cruzadas; sin embargo, en la mayor parte de entornos, la disponibilidad de sangre sin virus y con pruebas cruzadas es escasa. Por lo que respecta a la reposición de líquidos, no hay estudios suficientes para poder realizar recomendaciones firmes basadas en la evidencia sobre las indicaciones para la transfusión; las recomendaciones que se presentan aquí se basan en la opinión de los expertos. En los entornos de transmisión alta, se recomienda en general la transfusión de sangre para los niños con un nivel de hemoglobina de < 5 g/100 ml (hematocrito < 15%). En los entornos de transmisión baja, se recomienda un umbral del 20% (hemoglobina, 7 g/100 ml). Sin embargo, estas recomendaciones generales deben adaptarse a cada paciente, ya que las

consecuencias patológicas de la aparición rápida de una anemia son peores que las de la anemia crónica o aguda cuando ha habido una adaptación y una desviación a la derecha compensatoria en la curva de disociación del oxígeno.

Exanguinotransfusión

Múltiples descripciones testimoniales y varias presentaciones de series de pacientes han afirmado que la exanguinotransfusión aporta un beneficio en la malaria grave, pero no se han realizado ensayos clínicos comparativos, y no hay un consenso respecto a si reduce la mortalidad o de qué forma podría actuar. Se han propuesto diversas explicaciones:

- retirada de los hematíes infectados de la circulación y, por consiguiente, reducción de la carga de parásitos (aunque solamente se eliminan las formas de etapas circulantes relativamente poco patógenas, y esto se alcanza también rápidamente con los derivados de artemisinina);
- reducción rápida de la carga antigénica y de la carga de toxinas derivadas del parásito, metabolitos y mediadores tóxicos producidos por el hospedero; y
- reemplazo de los glóbulos rojos rígidos no parasitados por células más fácilmente deformables que alivian la obstrucción microcirculatoria.

La exanguinotransfusión requiere una atención de enfermería intensiva y un volumen de sangre relativamente grande, y conlleva riesgos importantes. No hay un consenso en cuanto a las indicaciones, beneficios y peligros asociados ni en cuanto a los detalles prácticos como el volumen de sangre que debe intercambiarse. Por consiguiente, no es posible hacer ninguna recomendación respecto al empleo de la exanguinotransfusión.

Uso concomitante de antibióticos

El umbral para administrar un tratamiento antibiótico debe ser bajo en la malaria grave. La septicemia y la malaria grave se asocian y muestran un considerable solapamiento diagnóstico, en especial en niños y en zonas de transmisión moderada o alta. Por lo tanto, *debe administrarse* un tratamiento con antibióticos de amplio espectro junto con los medicamentos antimaláricos a todos los niños en los que se sospecha una malaria grave en zonas de transmisión moderada o alta, hasta que se haya descartado la infección bacteriana. Después del comienzo del tratamiento antimalárico, la aparición de un deterioro inexplicable puede ser consecuencia de una infección bacteriana superviviente sobrevenida. Las bacterias entéricas (en especial *Salmonella*) fueron las predominantes en muchas de las series de ensayos realizados en África, pero en los hemocultivos de pacientes con un diagnóstico de malaria grave se ha detectado una amplia variedad de bacterias.

A los pacientes con una neumonía secundaria o con signos claros de aspiración pulmonar se les debe administrar un tratamiento empírico con un antibiótico de amplio espectro apropiado. En

niños con fiebre persistente a pesar de la eliminación de los parásitos, deben descartarse otras posibles causas de fiebre, como las infecciones sistémicas por *Salmonella* y las infecciones urinarias, sobre todo en los pacientes sondados. Sin embargo, en la mayoría de los casos de fiebre persistente, no se detecta ningún otro agente patógeno tras la eliminación del parásito. El tratamiento antibiótico debe basarse en los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad o, si no se dispone de ello, en los patrones de sensibilidad antibiótica locales.

Uso de anticonvulsivos

En la malaria cerebral, el tratamiento de las convulsiones con benzodiazepinas intravenosas (o rectales, si ello no es posible) o con paraldehído intramuscular es similar al que se emplea para las crisis convulsivas repetidas de cualquier causa. En un gran estudio comparativo, con doble enmascaramiento, en el que se evaluó el empleo de una sola inyección intramuscular profiláctica de 20 mg/kg de pc de fenobarbital en niños con malaria cerebral, la frecuencia de las crisis convulsivas se redujo, pero hubo un aumento significativo de la tasa de mortalidad. Ello se debió a paradas respiratorias y se asoció al uso adicional de benzodiazepinas.

No debe administrarse una dosis de fenobarbital de 20 mg/kg de pc sin utilizar un apoyo respiratorio. No se sabe si una dosis inferior puede resultar eficaz y más segura, o si la mortalidad no habría aumentado si se hubiera empleado ventilación mecánica. A falta de más información, no se recomienda el empleo profiláctico de fármacos anticonvulsivos.

Tratamientos no recomendados

Con el fin de reducir la elevada mortalidad de la malaria grave, se han evaluado diversos tratamientos coadyuvantes, pero ninguno de ellos ha resultado eficaz y muchos han mostrado efectos perjudiciales. No se recomienda el empleo de heparina, prostaciclina, desferoxamina, pentoxifilina, dextrano de bajo peso molecular, urea, corticoesteroides en dosis altas, ácido acetilsalicílico, anticuerpos anti-TNF, ciclosporina A, dicloroacetato, adrenalina, suero hiperinmune, *N*-acetilcisteína, ni la administración de albúmina en embolada. Además, el uso de corticoesteroides aumenta el riesgo de hemorragia digestiva y de crisis convulsivas y se ha asociado a un tiempo prolongado de resolución del coma, en comparación con el placebo.

Tratamiento de la malaria grave durante el embarazo

Las mujeres que se encuentran en el segundo o tercer trimestre del

embarazo tienen una probabilidad de presentar una malaria grave superior a la de los demás adultos y, en los entornos de transmisión baja, ello se complica a menudo con un edema pulmonar e hipoglucemia. La mortalidad materna es de aproximadamente un 50%, lo cual es superior a lo observado en los adultos fuera del embarazo. La muerte fetal y el parto prematuro son frecuentes.

Deben administrarse medicamentos antimaláricos parenterales a las embarazadas con malaria grave, sin demora y utilizando dosis plenas. El artesunato parenteral es el tratamiento de elección en todos los trimestres. No debe postergarse el tratamiento. Si no se dispone de artesunato, debe administrarse arteméter intramuscular, y si no se dispone de él, debe iniciarse de inmediato la administración de quinina parenteral hasta que se obtenga el artesunato.

Debe solicitarse un asesoramiento obstétrico en una fase inicial, y debe alertarse también a un pediatra, así como verificar con frecuencia la glucemia. Es de prever que se produzca una hipoglucemia, que a menudo reaparece si se administra quinina a la paciente. La malaria grave también puede aparecer inmediatamente después del parto. La infección bacteriana posparto es una complicación frecuente, que debe tratarse de la forma apropiada.

Tratamiento de la malaria grave por *P. vivax*

Aunque la malaria por *P. vivax* se considera benigna, con una tasa de letalidad baja, puede causar una enfermedad febril debilitante con anemia progresiva y también puede causar ocasionalmente una enfermedad grave, como la de la malaria por *P. falciparum*. Las manifestaciones descritas de la malaria grave por *P. vivax* incluyen las de anemia grave, trombocitopenia, edema pulmonar agudo y, con menos frecuencia, malaria cerebral, pancitopenia, ictericia, rotura esplénica, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda y choque.

El tratamiento efectivo inmediato y el manejo de los casos deben ser iguales que para la malaria grave por *P. falciparum* (véase el apartado 5.5.1). Después del artesunato parenteral, el tratamiento puede completarse con un esquema completo de un TCA oral o de cloroquina (en los países en los que la cloroquina es el tratamiento de elección). Debe administrarse un esquema completo de tratamiento radical con primaquina después de la recuperación.

Consúltese [Tratamiento del paludismo grave: manual práctico, 3.ª edición](#) [137].

5.5.1 Artesunato

Recomendación fuerte , Alta calidad de la evidencia

Tratamiento de la malaria grave (2015)

Tratar a adultos y niños con malaria grave (incluidos los lactantes, las embarazadas en todos los trimestres y las mujeres que amamantan) con artesunato intravenoso o intramuscular durante al menos 24 h y hasta que puedan tolerar la medicación oral. Una vez que el paciente ha recibido al menos 24 h de terapia parenteral y puede tolerar la administración oral, completar el tratamiento con 3 días de TCA.

Consejo Práctico

El artesunato se dispensa en forma de polvo de ácido artesúnic, que se disuelve en bicarbonato de sodio (5%) para formar el artesunato de sodio. A continuación, la solución se diluye en aproximadamente 5 ml de suero glucosado al 5% y se administra mediante inyección intravenosa o mediante inyección intramuscular en la parte anterior del muslo.

La solución debe prepararse para cada administración y no debe conservarse. El artesunato se hidroliza rápidamente *in vivo* para dar dihidroartemisinina, que es la que produce el principal efecto antimalárico. Los estudios de la farmacocinética del artesunato parenteral en niños con malaria grave indican que la exposición alcanzada tanto al artesunato como al metabolito biológicamente activo dihidroartemisinina, es inferior a la de los niños mayores y los adultos. Se ha observado que el peso corporal es una covariable significativa en los estudios de la farmacocinética del artesunato administrado por vía oral y rectal, lo cual sugiere que los niños pequeños tienen un volumen de distribución aparente de ambos compuestos mayor y, por consiguiente, se les debe administrar una dosis ligeramente más alta de artesunato parenteral para alcanzar una exposición comparable a la de los niños mayores y los adultos.

Artesunato y hemólisis postratamiento

Se ha descrito una hemólisis tardía, que comienza > 1 semana después del tratamiento con artesunato de la malaria grave en viajeros sin inmunidad con hiperparasitemia. Entre el 2010 y el 2012, se presentaron seis estudios, con un total de 19 viajeros europeos con malaria grave que fueron tratados con artesunato en inyección y presentaron una hemólisis tardía. Todos excepto uno fueron adultos (mediana de la edad, 50 años; intervalo de valores, 5–71 años). En un estudio prospectivo realizado en niños africanos, se notificó el mismo fenómeno en 5 (7%) de los 72 niños con hiperparasitemia estudiados. El artesunato causa rápidamente la muerte de los parásitos de la fase anular, que luego son extraídos de los hematíes en el bazo; estos eritrocitos infectados son devueltos entonces a la circulación, pero con un período de vida más corto, y ello da lugar a la hemólisis observada. Por lo tanto, la hemólisis postratamiento es un evento predecible relacionado con el efecto del artesunato que salva la vida de los pacientes. Los pacientes con hiperparasitemia deben ser objeto de un seguimiento cuidadoso para detectar la anemia de aparición tardía.

Consúltese [Information note on delayed haemolytic anaemia following treatment with artesunate \[139\]](#).

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables:

- Tanto en adultos como en niños, el artesunato parenteral evitó más muertes que la quinina parenteral (evidencia de calidad alta).
- Para la administración intravenosa, el artesunato se administra mediante embolada, mientras que la quinina requiere una infusión lenta.
- Para la administración intramuscular, el artesunato se administra con un volumen menor que el empleado para la quinina.

Efectos indeseables:

- El artesunato se asocia a un pequeño aumento de las secuelas neurológicas en el momento del alta hospitalaria (evidencia de calidad moderada). La diferencia deja de apreciarse en el día 28 después del alta (evidencia de calidad moderada).

Certeza de la evidencia

Alta

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: alta.

Justificación

GRADE

En una revisión sistemática del artesunato para la malaria grave [138], hubo ocho ensayos comparativos y aleatorizados, con un total de 1664 adultos y 5765 niños, en los que se realizó una comparación directa del artesunato parenteral con la quinina parenteral. Los ensayos se realizaron en diversos países africanos y asiáticos entre 1989 y el 2010.

En comparación con la quinina, el artesunato parenteral:

- redujo la mortalidad por malaria grave en alrededor de un 40% en los adultos (RR, 0,61; IC del 95%, 0,50–0,75, cinco ensayos, 1664 participantes, evidencia de calidad alta);
- redujo la mortalidad por malaria grave en alrededor de un 25% en niños (RR, 0,76; IC del 95%, 0,65–0,90, cuatro ensayos, 5765 participantes, evidencia de calidad alta); y
- se asoció a un pequeño aumento de las secuelas neurológicas en niños en el momento del alta hospitalaria (RR, 1,36; IC del 95%, 1,01–1,83, tres ensayos, 5163 participantes, evidencia de calidad moderada), pero la mayoría de ellas se resolvieron lentamente, y la diferencia entre el artesunato y la quinina fue pequeña o inexistente al cabo de 28 días (evidencia de calidad moderada).

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices consideró que el pequeño aumento de las secuelas neurológicas en el momento del alta después del tratamiento con artesunato se debió a una recuperación retardada de los pacientes en estado grave, que hubieran fallecido de haber sido tratados con quinina. Esto no debe interpretarse como un signo de neurotoxicidad. Aunque no se ha establecido con certeza la seguridad del artesunato administrado en el primer trimestre del embarazo, el grupo de elaboración de directrices consideró que los beneficios demostrados en la madre sobrepasan cualquier posible efecto nocivo para el feto en desarrollo.

Comentarios

Se recomienda el artesunato parenteral como tratamiento de primera línea para adultos, niños, lactantes y embarazadas en todos los trimestres del embarazo.

Justificación de la recomendación

El grupo de elaboración de directrices consideró que el pequeño aumento de las secuelas neurológicas en el momento del alta que se asocia al empleo del artesunato puede deberse a una recuperación prolongada de los pacientes en estado grave que hubieran fallecido si hubieran sido tratados con quinina. Esto no debe interpretarse como un signo de neurotoxicidad.

Aunque no se ha establecido con certeza la seguridad del artesunato administrado en el primer trimestre del embarazo, el grupo de elaboración de directrices consideró que los beneficios demostrados en la madre sobrepasan cualquier posible efecto nocivo para el feto en desarrollo.

Recomendación fuerte

Tratamiento de la malaria grave (2015)

Los niños de un peso < 20 kg deben recibir una dosis de artesunato más alta (3 mg/kg de pc por dosis) que la de los niños mayores y los adultos (2,4 mg/kg de pc por dosis) para garantizar que se alcance una exposición al fármaco equivalente.

*Recomendación firme basada en la modelización farmacocinética y sin asignación de grado; se prevé una actualización en el 2022.

Consejo Práctico

El artesunato se dispensa en forma de polvo de ácido artesúnicico, que se disuelve en bicarbonato de sodio (5%) para formar el artesunato de sodio. A continuación, la solución se diluye en aproximadamente 5 ml de suero glucosado al 5% y se administra mediante inyección intravenosa o mediante inyección intramuscular en la parte anterior del muslo.

La solución debe prepararse para cada administración y no debe conservarse. El artesunato se hidroliza rápidamente *in vivo* para dar a dihidroartemisinina, que es la que produce el efecto principal antimalárico. Los estudios de la farmacocinética del artesunato parenteral en niños con malaria grave indican que la exposición alcanzada tanto al artesunato como al metabolito biológicamente activo dihidroartemisinina, es inferior a la de los niños mayores y los adultos. Se ha observado que el peso corporal es una covariable significativa en los estudios de la farmacocinética del artesunato administrado por vía oral y rectal, lo cual sugiere que los niños pequeños tienen un volumen de distribución aparente de ambos compuestos mayor y, por consiguiente, se les debe administrar una dosis ligeramente más alta de artesunato parenteral para alcanzar una exposición comparable a la de los niños mayores y los adultos.

Artesunato y hemólisis postratamiento

Se ha descrito una hemólisis tardía, que comienza > 1 semana después del tratamiento con artesunato de la malaria grave en viajeros sin inmunidad inmunes con hiperparasitemia. Entre el 2010 y el 2012, se presentaron seis estudios, con un total de 19 viajeros europeos con malaria grave que fueron tratados con un artesunato en inyección y presentaron una hemólisis tardía. Todos excepto uno fueron adultos (mediana de la edad, 50 años; intervalo de valores, 5–71 años). En un estudio prospectivo realizado en niños africanos, se notificó el mismo fenómeno en 5 (7%) de los 72 niños con hiperparasitemia estudiados. El artesunato causa rápidamente la muerte de los parásitos de la fase anular, que luego son extraídos de los hematíes en el bazo; estos eritrocitos infectados son devueltos entonces a la circulación, pero con un período de vida más corto, y ello da lugar a la hemólisis observada. Por lo tanto, la hemólisis postratamiento es un evento predecible relacionado con el efecto del artesunato que salva la vida de los pacientes. Los pacientes con hiperparasitemia deben ser objeto de un seguimiento cuidadoso para detectar la anemia de aparición tardía.

Justificación

El subgrupo de posología examinó todos los datos disponibles sobre la farmacocinética del artesunato y del principal metabolito biológicamente activo, la dihidroartemisinina, tras la administración del artesunato en la malaria grave (estudios de farmacocinética publicados de 71 adultos y 265 niños) [140][141]. Se realizaron simulaciones de la exposición al artesunato y a la dihidroartemisinina para cada grupo etario. Estas simulaciones mostraron una infraexposición en los niños pequeños. Se predice que los esquemas posológicos de administración parenteral modificados proporcionarán una exposición al artesunato y a la dihidroartemisinina equivalente en todos los grupos etarios.

Otras consideraciones

Se han estudiado dosis parenterales individuales de artesunato de entre 1,75 y 4 mg/kg y no se ha observado toxicidad. El GRC llegó a la conclusión de que los beneficios previstos de mejor exposición antimalárica en los niños no se producen a expensas de un mayor riesgo.

5.5.2 Alternativas parenterales cuando no se dispone de artesunato

Recomendación débil , Baja calidad de la evidencia

Alternativas parenterales en lugares donde no se dispone de artesunato (2015)

Si no se dispone de artesunato, debe emplearse arteméter con preferencia a la quinina para el tratamiento de niños y adultos con malaria grave.

Consejo Práctico

Arteméter

El arteméter es de dos a tres veces menos activo que su metabolito principal, la dihidroartemisinina. El arteméter puede administrarse mediante una inyección intramuscular en una base oleosa o por vía oral. En la malaria grave por *P. falciparum*, predomina la concentración del compuesto original tras la inyección intramuscular, mientras que el artesunato es hidrolizado de forma rápida y casi completa para dar lugar a dihidroartemisinina. Cuando se administra por vía intramuscular, el arteméter puede absorberse de forma más lenta y errática que el artesunato hidrosoluble, que se absorbe con rapidez y de modo fiable tras la inyección intramuscular. Estas ventajas farmacológicas pueden explicar la superioridad clínica del artesunato parenteral sobre el arteméter en la malaria grave.

El arteméter se dispensa disuelto en aceite (de cacahuete, de semilla de sésamo) y se administra mediante inyección intramuscular en la parte anterior del muslo.

Dosis terapéutica: La dosis inicial del arteméter es de 3,2 mg/kg de pc por vía intramuscular (en la parte anterior del muslo). La dosis de mantenimiento es de 1,6 mg/kg de pc por vía intramuscular al día.

Quinina

El tratamiento con quinina para la malaria grave se estableció antes de que se elaborara la metodología de los ensayos clínicos modernos.

Se han elaborado formulaciones de diversas sales de quinina para el uso parenteral, pero la de diclorhidrato es la más comúnmente utilizada. Las concentraciones máximas tras la administración de la quinina en la malaria grave son similares a las alcanzadas tras la infusión intravenosa. Los estudios de farmacocinética revelan que una dosis de carga de quinina (20 mg de la sal/kg de pc, el doble de la dosis de mantenimiento) proporciona unas concentraciones plasmáticas terapéuticas en un plazo de 4 h. La dosis de mantenimiento de la quinina (10 mg de la sal/kg de pc) se administra a intervalos de 8 h, empezando 8 h después de la primera dosis. Si no hay ninguna mejora del estado del paciente en 48 h, debe reducirse la dosis en un tercio, es decir, pasando a 10 mg de la sal de pc cada 12 h.

La administración intravenosa rápida de quinina es peligrosa. Cada dosis de quinina parenteral debe administrarse en forma de una infusión lenta, a una velocidad controlada (generalmente diluida en suero glucosado al 5% y administrada en una infusión de 4 h de duración). La velocidad de infusión no debe superar los 5 mg de la sal/kg de pc por hora.

Mientras que muchos medicamentos antimaláricos se prescriben en dosis del producto base, por razones históricas las dosis de quinina suelen recomendarse en dosis de la sal (generalmente sal de sulfato para el uso oral y sal de diclorhidrato para uso parenteral). Las recomendaciones de dosis para este y otros medicamentos antimaláricos deben establecer claramente si hacen referencia a la sal o al producto base; las dosis de sales diferentes deben tener los mismos equivalentes de producto base. La quinina no debe administrarse nunca mediante inyección intravenosa en bolos, ya que puede causar una hipotensión mortal.

El diclorhidrato de quinina debe administrarse mediante una infusión de velocidad controlada en solución en suero glucosado o suero salino fisiológico. Si esto no es posible, debe administrarse mediante inyección intramuscular en la parte anterior del muslo; la quinina no debe inyectarse en el glúteo para evitar una lesión del nervio ciático. La primera dosis debe fraccionarse, con 10 mg/kg de pc en cada muslo. El diclorhidrato de quinina sin diluir, a una concentración de 300 mg/ml, es ácido (pH 2) y causa dolor cuando se administra mediante inyección intramuscular, por lo que es mejor administrarlo o bien en una formulación amortiguada o bien diluido a una concentración de 60–100 mg/ml para inyección intramuscular. Las sales de gluconato son menos ácidas y son mejor toleradas que la sal de diclorhidrato cuando se administran por vía intramuscular o rectal.

Dado que la primera dosis (dosis de carga) es la más importante para el tratamiento de la malaria grave, únicamente debe

reducirse si hay una evidencia clara de que se administró un tratamiento previo adecuado antes de que el paciente acudiera. Aunque la quinina puede causar hipotensión si se administra rápidamente y la sobredosis se asocia a ceguera y sordera, estos efectos adversos son raros en el tratamiento de la malaria grave. Los peligros de un tratamiento insuficiente (es decir, la muerte por malaria) son superiores a los de un tratamiento inicial excesivo.

Información Clave

Beneficios y daños

¿Es el artesunato parenteral superior a la quinina parenteral para evitar la muerte en la malaria grave?

Efectos deseables:

- En niños de > 12 años y adultos, el artesunato parenteral evita probablemente más muertes que el arteméter intramuscular (evidencia de calidad moderada).
- No se ha realizado ningún ensayo comparativo y aleatorizado en niños de ≤ 12 años de edad.

¿Es el arteméter intramuscular superior a la quinina parenteral para evitar la muerte en la malaria grave?

Efectos deseables:

- En niños, el arteméter es probablemente equivalente a la quinina para evitar la muerte (evidencia de calidad moderada).
- En niños de > 5 años y adultos, es posible que el arteméter sea superior a la quinina (evidencia de calidad moderada).
- El arteméter es más fácil de administrar, y requiere un menor volumen de líquido para la inyección intramuscular.

Certeza de la evidencia

Baja

¿Es el artesunato parenteral superior a la quinina parenteral para evitar la muerte en la malaria grave?

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: moderada.

¿Es el arteméter intramuscular superior a la quinina parenteral para evitar la muerte en la malaria grave?

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: moderada.

Justificación

GRADE

Una revisión sistemática del arteméter intramuscular para la malaria grave incluyó dos ensayos comparativos y aleatorizados realizados en Viet Nam en los que se comparó el arteméter con el artesunato en 494 adultos y 16 ensayos realizados en África y Asia en los que se comparó el arteméter con la quinina en 716 adultos y 1447 niños [142]. Los ensayos se realizaron entre 1991 y el 2009.

En comparación con el artesunato, el arteméter intramuscular no fue tan eficaz para evitar las muertes en los adultos en Asia (RR, 1,80; IC del 95%, 1,09–2,97; dos ensayos, 494 participantes, evidencia de calidad moderada).

El arteméter y el artesunato no se han comparado directamente en ensayos aleatorizados realizados en niños africanos.

En comparación con la quinina:

- El arteméter intramuscular evitó un número similar de muertes de niños en África (RR, 0,96; IC del 95%, 0,76–1,20; 12 ensayos, 1447 participantes, evidencia de calidad moderada).
- El arteméter intramuscular evitó más muertes de pacientes adultos en Asia (RR, 0,59; IC del 95%, 0,42–0,83; cuatro ensayos, 716 participantes, calidad de la evidencia moderada).

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices tuvo en cuenta las comparaciones indirectas del artesunato parenteral con la quinina y del arteméter con la quinina, así como la información existente sobre la farmacocinética de los dos medicamentos. El grupo consideró que la evidencia indirecta acumulada era suficiente para recomendar el empleo del artesunato parenteral en vez del arteméter intramuscular en todos los grupos etarios.

¿Es el artesunato parenteral superior a la quinina parenteral para evitar la muerte en la malaria grave?

Comentarios

El empleo de arteméter intramuscular debe contemplarse tan solo cuando no se disponga de artesunato parenteral.

Recomendación

Tratar a niños y adultos con malaria grave con artesunato parenteral durante al menos 24 h.

Firmeza de la recomendación: recomendación favorable firme.

Justificación de la recomendación

El grupo de elaboración de directrices tuvo en cuenta las comparaciones indirectas del artesunato con la quinina y del arteméter con la quinina, así como la información existente sobre la farmacocinética de los dos medicamentos. El grupo consideró que la evidencia indirecta acumulada es suficiente para recomendar el empleo del artesunato en vez del arteméter en todos los grupos etarios.

¿Es el arteméter intramuscular superior a la quinina parenteral para evitar la muerte en la malaria grave?

Comentarios

La quinina continúa siendo una opción para tratar la malaria grave cuando no se dispone de artesunato ni de arteméter o estos fármacos están contraindicados.

Recomendación

Si no se dispone de artesunato parenteral, debe emplearse arteméter con preferencia a la quinina para el tratamiento de niños y adultos con malaria grave.

Firmeza de la recomendación: recomendación favorable condicional.

Justificación de la recomendación

El grupo de elaboración de directrices consideró que la posible superioridad, la facilidad de administración y el mejor perfil de eventos adversos del arteméter eran suficientes para recomendar el uso del arteméter en vez de la quinina como opción de tratamiento de segunda línea para la malaria grave.

5.5.3 Opciones de tratamiento previo al traslado del paciente

El riesgo de muerte por malaria grave es mayor en las primeras 24 h, pero, en la mayoría de los países donde la malaria es endémica, el tiempo transcurrido entre el traslado y la llegada del paciente a un establecimiento de salud en el que pueda administrarse el tratamiento intravenoso suele ser largo, y ello retrasa el inicio del tratamiento antimalárico apropiado. Durante este tiempo se puede producir un deterioro del estado del paciente o la muerte. Por consiguiente, se recomienda tratar a los pacientes, y en especial a los niños pequeños, con una primera dosis de uno de los tratamientos recomendados antes de ser trasladados (a menos que el tiempo de traslado sea < 6 h).

Las opciones recomendadas para el tratamiento previo a la remisión en los niños de < 6 años de edad son, por orden decreciente de preferencia, las siguientes: artesunato intramuscular, artesunato rectal, arteméter intramuscular y quinina intramuscular. En los niños mayores y los adultos, las opciones de tratamiento previo a la remisión recomendadas son,

por orden decreciente de preferencia, las siguientes: inyecciones intramusculares de artesunato, arteméter, y quinina.

La administración de un derivado de artemisinina por vía rectal como tratamiento previo a la remisión es viable y aceptable, incluso fuera de los establecimientos de atención de salud. El único ensayo clínico del artesunato rectal como tratamiento previo a la remisión mostró la reducción esperada de la mortalidad en los niños pequeños, pero se observó de forma inesperada un aumento de la mortalidad en los niños mayores y los adultos. En consecuencia, se recomienda el empleo de artesunato rectal exclusivamente en los niños < 6 años y tan solo cuando no se disponga de artesunato intramuscular.

Cuando se use artesunato por vía rectal, los pacientes deben ser trasladados de inmediato a un establecimiento de salud de nivel superior, en el que se disponga de tratamiento intramuscular o intravenoso. Si no es posible remitir al paciente, podrá

continuarse con el tratamiento rectal hasta que el paciente pueda tolerar la medicación oral. Al llegar a ello, deberá administrarse un esquema completo del TCA recomendado para la malaria sin complicaciones.

Debe administrarse la dosis única de artesunato de 10 mg/kg de pc en forma de supositorio por vía rectal tan pronto como se

establezca un diagnóstico de presunción de malaria grave. Si el paciente expulsa el supositorio del recto en los 30 min siguientes a la introducción, deberá introducirse un segundo supositorio y se presionarán las nalgas para mantenerlas juntas durante 10 min para garantizar la retención de la dosis.

Recomendación fuerte , Moderada calidad de la evidencia

En los lugares en los que no sea posible un tratamiento completo de la malaria grave, pero se disponga de inyecciones, deberá administrarse a los adultos y los niños una dosis única intramuscular de artesunato, y trasladarlos a un establecimiento de salud apropiado para la atención de salud posterior. En los lugares en los que no se disponga de artesunato intramuscular, se utilizará arteméter intramuscular o, si no se dispone de él, quinina intramuscular.

En los lugares en los que no se disponga de inyecciones intramusculares de artesunato, los niños < 6 años deben ser tratados con una única dosis rectal (10 mg/kg de pc) de artesunato y se les debe remitir de inmediato a un establecimiento de salud apropiado para la atención de salud posterior. No debe usarse artesunato rectal en los niños mayores ni en los adultos.

Consejo Práctico

Ajuste de la posología parenteral en la insuficiencia renal o la disfunción hepática

No es preciso aplicar un ajuste en la posología de los derivados de artemisinina para los pacientes con disfunción de algún órgano vital. Sin embargo, la quinina se acumula cuando hay una disfunción grave de un órgano vital. Si un paciente con malaria grave tiene una lesión renal aguda persistente o no se produce mejoría clínica alguna en un plazo de 48 h, debe reducirse la dosis de quinina en un tercio, para pasar a 10 mg de la sal/kg de pc cada 12 h. No es necesario un ajuste de la posología si los pacientes están en tratamiento de hemodiálisis o hemofiltración.

Tratamiento de continuación

La recomendación actual de los expertos es administrar los medicamentos antimaláricos parenterales para el tratamiento de la malaria grave durante un mínimo de 24 h una vez iniciados (independientemente de que los pacientes sean capaces de tolerar antes la medicación oral) o hasta que el paciente pueda tolerar la medicación oral, antes de administrar el tratamiento de seguimiento por vía oral.

Después de iniciado el tratamiento parenteral, cuando el paciente pueda tolerar el tratamiento oral, es esencial continuar el tratamiento con un fármaco antimalárico eficaz por vía oral y completarlo, mediante la administración de un esquema completo de un TCA eficaz (artesunato + amodiaquina, arteméter + lumefantrina o dihidroartemisinina + piperquina). Si el paciente ha presentado inicialmente una pérdida del conocimiento, debe evitarse el empleo de los TCA que contengan mefloquina, dada la mayor incidencia de complicaciones neuropsiquiátricas con este fármaco. Cuando no se disponga de un TCA, puede usarse un tratamiento con artesunato + clindamicina, artesunato + doxiciclina, quinina + clindamicina o quinina + doxiciclina para el tratamiento de continuación. Se prefiere la doxiciclina a otras tetraciclinas porque puede administrarse una sola vez al día y no se acumula en los casos de insuficiencia renal, pero no debe utilizarse en los niños < 8 años ni en las embarazadas. Dado que el tratamiento con doxiciclina se inicia tan solo cuando el paciente está suficientemente recuperado, el esquema de 7 días de doxiciclina termina después de la administración de artesunato, arteméter o quinina. Si se dispone de ella, puede usarse la clindamicina en su lugar en niños y embarazadas.

Atención de apoyo continuo

Los pacientes con malaria grave requieren una atención de enfermería intensiva, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos allí donde esto sea posible. Deben realizarse observaciones clínicas con la mayor frecuencia posible, y ello incluirá una vigilancia de las constantes vitales, la puntuación del coma y la diuresis. Debe determinarse la glucemia cada 4 h, si fuera posible, en especial en los pacientes inconscientes.

Consúltense [Rectal artesunate for pre-referral treatment of severe malaria](#) [144].

Información Clave

Beneficios y daños

Efectos deseables:

- No hay ningún estudio de comparación directa del artesunato rectal con los medicamentos antimaláricos parenterales para el tratamiento previo a la remisión.
- En la atención hospitalaria, el artesunato parenteral reduce el número de muertes en mayor medida que la quinina parenteral (evidencia de calidad alta) y es probable que reduzca el número de muertes en comparación con las que se dan con el arteméter intramuscular (evidencia de calidad moderada).

Certeza de la evidencia

Moderada

Certeza general de la evidencia para todos los criterios de valoración fundamentales: moderada.

Justificación

GRADE

En una revisión sistemática del tratamiento previo a la remisión por sospecha de malaria grave, se encontró un único ensayo comparativo y aleatorizado grande, en 17.826 niños y adultos de Bangladesh, Ghana y República Unida de Tanzania, en el que se comparó el artesunato rectal previo a la remisión con un placebo [143].

En comparación con el placebo:

- El artesunato rectal redujo la mortalidad en alrededor de un 25% en niños de < 6 años de edad (RR, 0,74; IC del 95%, 0,59–0,93; un ensayo, 8050 participantes, calidad de la evidencia moderada).
- El artesunato rectal se asoció a un mayor número de muertes en niños mayores y adultos (RR, 2,21; IC del 95%, 1,18–4,15; un ensayo, 4018 participantes, evidencia de calidad baja).

Otras consideraciones

El grupo de elaboración de directrices no pudo encontrar ninguna explicación plausible del aumento de mortalidad en los niños mayores y adultos de Asia que fueron tratados con artesunato rectal, y es posible que esto se deba al azar. Esta cuestión se podría esclarecer con nuevos ensayos clínicos, pero es improbable que se lleven a cabo. Por consiguiente, el grupo no pudo recomendar su uso en los niños mayores y los adultos.

Al no haber ninguna evaluación directa de los fármacos antimaláricos parenterales para el tratamiento previo a la remisión, el grupo de elaboración de directrices consideró los efectos beneficiosos conocidos del artesunato en los pacientes hospitalizados y redujo la clasificación de la calidad de la evidencia para las situaciones previas a la remisión de los pacientes. Cuando pueden administrarse inyecciones intramusculares, el grupo recomienda el empleo del artesunato intramuscular con preferencia al artesunato rectal.

Comentarios

Esta recomendación se aplica a todas las personas en las que se sospecha una malaria grave, incluidos los lactantes, las mujeres que amamantan y las embarazadas en todos los trimestres.

En los lugares en los que no se disponga de artesunato intramuscular, se utilizará artesunato rectal (en los niños de < 6 años de edad), arteméter intramuscular o quinina intramuscular.

Justificación de la recomendación

Al no haber ninguna comparación directa de los fármacos antimaláricos parenterales para el tratamiento previo al traslado, el grupo de elaboración de directrices consideró los efectos beneficiosos conocidos del artesunato en los pacientes hospitalizados y redujo la clasificación de la calidad de la evidencia para las situaciones previas a la remisión de los pacientes. Cuando pueden administrarse inyecciones intramusculares, el grupo recomienda el empleo de artesunato intramuscular con preferencia al

artesanato rectal.

5.6 Quimioprevención en grupos en riesgo especiales

Véase el apartado 4.2 Quimioterapias preventivas.

5.7 Otras consideraciones en el tratamiento de la malaria

5.7.1 Manejo de los casos de malaria en situaciones especiales

Epidemias y emergencias humanitarias

Los cambios ambientales, políticos y económicos, el desplazamiento poblacional y la guerra son factores que pueden contribuir al surgimiento o la reaparición de la malaria en zonas en las que anteriormente ha sido eliminada o está bien controlada. El desplazamiento de un gran número de personas con poca o ninguna inmunidad dentro de zonas en las que la malaria es endémica aumenta el riesgo de epidemias en la población desplazada, mientras que el desplazamiento de personas de una zona endémica a una zona en la que se ha eliminado la malaria puede dar lugar a la reintroducción de la transmisión y comportar un riesgo de epidemias en la población residente.

El cambio climático también puede alterar los patrones de transmisión y la carga de la malaria a nivel mundial al producir unas condiciones que favorezcan la reproducción de los vectores y, por lo tanto, aumentar los riesgos de transmisión de la malaria y de epidemias.

Diagnóstico parasitológico durante las epidemias

En la fase aguda de las epidemias y las situaciones de emergencia complejas, es frecuente que no se disponga de centros de diagnóstico de laboratorio con un equipamiento de buena calidad o de los reactivos y los técnicos capacitados, o que sus capacidades se vean superadas. Debe hacerse lo posible por mejorar rápidamente la capacidad diagnóstica, incluida la de realización de PDR. Si no es viable realizar pruebas diagnósticas, el enfoque más práctico es tratar a todos los pacientes con fiebre como presuntos casos de malaria, con la consecuencia inevitable de un sobretatamiento de la malaria y la posibilidad de un mal tratamiento de otras afecciones febriles. Si se usa este enfoque, es imprescindible realizar una vigilancia intermitente de la prevalencia de la malaria como una causa real de la fiebre y modificar las políticas en consecuencia. Este enfoque se ha denominado a veces “tratamiento masivo de la fiebre”. Esto no es lo mismo que, y no debe confundirse con, la “administración masiva de medicación”, que consiste en administrar un esquema completo de tratamiento con medicamentos antimaláricos a todas las personas de una zona geográfica definida, sin realizar pruebas de detección de la infección y con independencia de la presencia de síntomas.

Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones durante las epidemias

Los principios del tratamiento de la malaria sin complicaciones son los mismos que se han descrito en el apartado 5.2. Debe llevarse a cabo una detección activa de los casos para conseguir que el mayor número posible de pacientes reciba un tratamiento adecuado, en lugar de depender de que los pacientes acudan a una consulta.

Epidemias mixtas de malaria por *P. falciparum* y *P. vivax* y epidemias de malaria por *P. vivax*

Deben usarse TCA (excepto el de artesunato + SP) para tratar la malaria sin complicaciones en las epidemias de infección mixta, ya que son sumamente eficaces frente a todas las especies causantes de la malaria. En las zonas en las que hay epidemias puras de malaria por *P. vivax*, deben usarse TCA o bien cloroquina (si las cepas prevalentes son sensibles).

Tratamiento contra la recaída de la malaria por *P. vivax*

La administración de un tratamiento contra la recaída de la malaria por *P. vivax* mediante 14 días de primaquina puede ser poco práctica en las situaciones epidémicas debido a la duración del tratamiento y a la dificultad de garantizar la adhesión terapéutica. Si se mantienen los registros adecuados, puede administrarse un tratamiento en el período posepidemia a los pacientes que han sido tratados con esquizotomicidas sanguíneos.

Entornos de eliminación de la malaria

Uso de fármacos gametocitocidas para reducir la transmisión

El TCA reduce notablemente la frecuencia de portadores de gametocitos de *P. falciparum* y la transmisión, pero este efecto es incompleto y los pacientes que presentan inicialmente gametocitemia pueden ser infecciosos durante días o a veces semanas, a pesar del TCA. La estrategia de usar una dosis única de primaquina para reducir la infecciosidad y, por lo tanto, la transmisión de *P. falciparum* se ha utilizado ampliamente en entornos de baja transmisión.

El uso de la primaquina como gametocitocida de *P. falciparum* resulta de especial utilidad en los programas de eliminación de la malaria por *P. falciparum*. Para obtener un beneficio de reducción de la transmisión de la malaria en la

población mediante el empleo de fármacos gametocitocidas es necesario que haya un porcentaje elevado de los pacientes que sean tratados con estos medicamentos. La OMS recomienda agregar una dosis única de primaquina (0,25 mg de primaquina base/kg de pc) al TCA para la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones como medicamento gametocitocida, en especial como componente de los programas de preeliminación o eliminación. En una reciente revisión de la evidencia relativa a la seguridad y la eficacia de la primaquina como gametocitocida de *P. falciparum* se ha señalado que una dosis única de 0,25 mg de primaquina base/kg de pc es eficaz para bloquear la infecciosidad para los mosquitos y es improbable que cause una toxicidad grave en personas con cualquier tipo de variante de la G6PD. Por lo tanto, no es preciso conocer las características del paciente por lo que respecta a la G6PD antes de utilizar la primaquina para esta indicación.

Malaria por *P. falciparum* resistente a la artemisinina

La resistencia a la artemisinina en *P. falciparum* es prevalente en la actualidad en partes de Camboya, Myanmar, República Democrática Popular Lao, Tailandia y Viet Nam. Actualmente no hay ninguna evidencia que indique una resistencia a la artemisinina fuera de estos lugares. La ventaja específica de los fármacos artemisinínicos sobre otros medicamentos antimaláricos es que eliminan los parásitos circulantes que se encuentran en la fase anular y por lo tanto aceleran las respuestas terapéuticas. Esto se pierde cuando hay una resistencia a la artemisinina. Como consecuencia de ello se desacelera la eliminación de los parásitos y aumentan tanto las tasas de fracaso del TCA como la gametocitemia. La reducción de la eficacia de la artemisinina comporta una mayor presión selectiva sobre los medicamentos asociados, de tal manera que aumenta también la resistencia a ellos. Esta situación plantea una amenaza grave. En el pasado surgieron parásitos resistentes a la cloroquina cerca de la frontera entre Camboya y Tailandia, que

luego se difundieron por toda Asia y África con un costo de millones de vidas. En Camboya, que es donde la resistencia a la artemisinina es más intensa, ninguno de los esquemas de tratamiento actualmente recomendados proporciona una tasa de curación aceptable (> 90%), y el uso continuo de estos esquemas de tratamiento ineficaces fomenta la propagación de la resistencia. En Camboya, el uso de atovacuona-proguanil en vez de un TCA dio lugar a la aparición muy rápida de resistencia a la atovacuona.

En esta situación peligrosa y en rápida evolución, las directrices de tratamiento locales no pueden basarse en una evidencia sólida; sin embargo, es probable que los riesgos asociados al uso continuo de esquemas de tratamiento ineficaces sean superiores a los riesgos de esquemas de tratamiento nuevos y no ensayados previamente en los que se utilicen fármacos antimaláricos generalmente seguros. Con los niveles actuales de resistencia, los derivados de artemisinina continúan proporcionando una actividad antimalárica importante; por consiguiente, es posible que resulte eficaz el empleo de esquemas de tratamiento más largos con combinaciones ya existentes o nuevas combinaciones potenciadas o bien el tratamiento con nuevos medicamentos asociados (por ejemplo, artesunato + pironaridina). Existe una urgente necesidad de determinar cuáles son los mejores tratamientos para la malaria resistente a la artemisinina.

Se recomienda vivamente agregar primaquina en dosis única (como gametocitocida) a todos los esquemas de tratamiento para la malaria por *P. falciparum* tal como se describe en el apartado 5.2.5. Para el tratamiento de la malaria grave en las zonas con una resistencia a la artemisinina ya establecida, se recomienda administrar conjuntamente artesunato parenteral y quinina parenteral a dosis plenas, tal como se describe en el apartado 5.5.

5.7.2 Calidad de los medicamentos antimaláricos

Las dos grandes clases de medicamentos de mala calidad son los medicamentos que se *falsifican* (falsificación), en los cuales hay una intención delictiva de engañar y los medicamentos contienen poca o ninguna cantidad de principio activo (y a menudo contienen otras sustancias potencialmente nocivas) y los medicamentos que están *por debajo de las normas*, en los que un fabricante legítimo ha incluido cantidades incorrectas del principio activo o de excipientes en el medicamento, o este se ha conservado de manera incorrecta o durante demasiado tiempo y ha sufrido una degradación. Los comprimidos y las ampollas de fármacos antimaláricos falsificados que contienen poca o ninguna cantidad de principios activos farmacéuticos constituyen un problema importante en algunas zonas. A veces puede resultar imposible diferenciarlos de los productos genuinos en los puntos de atención y ello puede comportar una infradosificación y niveles elevados de fracaso terapéutico, con

lo que se produce una impresión errónea de resistencia, o puede fomentarse la aparición de esta al proporcionar unas concentraciones en sangre subterapéuticas. También pueden contener componentes tóxicos.

Los medicamentos de una calidad inferior a la norma se deben a una fabricación o formulación de mala calidad, a la inestabilidad química o a la conservación inadecuada o demasiado prolongada. Concretamente, la artemisinina y sus derivados tienen una especial inestabilidad química, que es necesaria para su acción biológica pero que presenta problemas farmacéuticos tanto en su fabricación como en su coformulación con otros compuestos. Los problemas de inestabilidad se aceleran en las condiciones tropicales. La exigencia del cumplimiento de unas normas de calidad estrictas es de especial importancia para esta clase de compuestos. Muchos medicamentos antimaláricos se almacenan

en condiciones del calor y de alta humedad y se venden después de superadas sus fechas de caducidad.

En muchas zonas donde la malaria es endémica, una gran proporción de los medicamentos antimaláricos usados corresponde a productos genéricos comprados en el sector privado. Pueden contener las cantidades correctas del fármaco antimalárico, pero, debido a su formulación farmacéutica, se absorben de manera insuficiente. Los antimaláricos deben fabricarse cumpliendo las buenas prácticas de fabricación, deben tener el fármaco y los excipientes correctos, deben mostrar una biodisponibilidad que sea similar a la del producto de referencia, deben haberse conservado en las condiciones apropiadas y deben dispensarse antes de su fecha de caducidad.

Se están elaborando herramientas para evaluar la calidad de los medicamentos en los puntos de venta, pero la capacidad de los organismos regulatorios de los medicamentos en la mayoría de

los países de supervisar la calidad de los medicamentos todavía es limitada. Deben fortalecerse los marcos jurídicos y normativos y debe haber mayor colaboración entre los organismos de ejecución de la ley, las autoridades de aduanas y de impuestos indirectos y los organismos regulatorios de los medicamentos, para abordar de manera más eficaz el problema de los medicamentos falsificados. Los canales de distribución de medicamentos del sector privado deben disponer de más información y deben colaborar activamente con los organismos regulatorios. La OMS, en colaboración con otros organismos de Naciones Unidas, ha establecido un mecanismo internacional para la precalificación de los fabricantes de TCA sobre la base de su cumplimiento de las normas de fabricación y de calidad recomendadas internacionalmente. Los fabricantes de medicamentos antimaláricos que cuentan con esta precalificación se indican en la página web de la precalificación [145].

Recomendación de buena práctica clínica

Calidad de los medicamentos antimaláricos (2015)

Las autoridades farmacéuticas y regulatorias nacionales deben garantizar que los medicamentos antimaláricos proporcionados tanto en el sector público como en el sector privado tengan una calidad aceptable, mediante la reglamentación, la inspección y la exigencia del cumplimiento de la ley.

5.7.3 Supervisión de la eficacia y seguridad de los medicamentos antimaláricos y de la resistencia

Al adaptar y aplicar estas directrices, los países deben fortalecer también sus sistemas de seguimiento y evaluación de sus programas nacionales. Estos sistemas deben permitir a los países llevar a cabo un seguimiento de la ejecución y el impacto de las nuevas recomendaciones, dirigir mejor sus programas a las zonas y los grupos que más los necesitan, y detectar la reducción de la eficacia antimalárica y de la resistencia a los medicamentos lo antes posible.

Vigilancia ordinaria

La OMS promueve una cobertura universal de pruebas diagnósticas y de tratamiento antimalárico y un fortalecimiento de los sistemas de vigilancia de la malaria. En la iniciativa de “testear, tratar y vigilar”, se recomienda que en cada caso de sospecha de malaria se realicen análisis, que cada caso *confirmado* sea tratado con un medicamento antimalárico de calidad garantizada y que se rastree la enfermedad mediante sistemas de vigilancia oportunos y exactos. La vigilancia y el tratamiento basados en los casos de malaria confirmados conducirán a un mejor conocimiento de la carga de la enfermedad y permitirán que los programas nacionales de control de la malaria orienten mejor la asignación de sus recursos para destinarlos a los lugares

en los que son más necesarios.

Eficacia terapéutica

El seguimiento de la eficacia terapéutica en la malaria por *P. falciparum* incluye la evaluación de los resultados clínicos y parasitológicos del tratamiento durante como mínimo 28 días después del comienzo del tratamiento, así como un seguimiento adecuado para detectar la posible reaparición de los parásitos en la sangre. La duración exacta del seguimiento postratamiento se basa en la semivida de eliminación del medicamento asociado utilizado en el TCA que se está evaluando. Pueden consultarse las herramientas disponibles para el seguimiento de la eficacia de los fármacos antimaláricos en la [página web de la OMS](#) [146].

Debe usarse la determinación del genotipo mediante PCR para el seguimiento terapéutico de la eficacia de los medicamentos antimaláricos frente a *P. falciparum*, con objeto de diferenciar el recrudescimiento o reagudización (fracaso terapéutico real) de las nuevas infecciones.

Un medicamento antimalárico que se esté recomendando en la política nacional de tratamiento de la malaria deberá cambiarse si el porcentaje total de fracasos terapéuticos es $\geq 10\%$, según las

evaluaciones realizadas *in vivo* en el seguimiento de la eficacia terapéutica. La presencia de una tendencia significativamente decreciente de la eficacia del tratamiento con el transcurso del tiempo, aunque las tasas de fracaso terapéutico no hayan llegado a ser aún de $\geq 10\%$, debe alertar a los programas para poner en marcha un seguimiento más frecuente y prepararse para un posible cambio de política.

Resistencia

La resistencia a los medicamentos antimaláricos es la capacidad de una cepa de parásito de sobrevivir o multiplicarse a pesar de la administración y la absorción de un medicamento antimalárico administrado a dosis iguales o mayores que las generalmente recomendadas, siempre que la exposición al fármaco sea adecuada. La resistencia a los medicamentos antimaláricos surge como consecuencia de la selección de los parásitos con cambios genéticos (mutaciones o amplificaciones de genes) que les confieren una menor sensibilidad a la medicación. La resistencia se ha documentado en todas las clases de antimaláricos, incluidos los derivados de artemisinina y constituye una grave amenaza para el control de la malaria.

El uso inapropiado generalizado de los medicamentos antimaláricos ejerce una fuerte presión selectiva sobre los parásitos de la malaria que lleva a la generación de altos niveles de resistencia. La resistencia puede prevenirse (o puede retardarse considerablemente su aparición) combinando fármacos antimaláricos con mecanismos de acción diferentes y garantizando unas tasas de curación elevadas mediante una adhesión plena a los esquemas posológicos correctos. Si se usan conjuntamente distintos fármacos con mecanismos de resistencia diferentes, deberá retardarse el surgimiento y la propagación de las resistencias.

La evaluación clínica y parasitológica de la eficacia terapéutica debe incluir lo siguiente:

- confirmación de la calidad de los fármacos antimaláricos;
- determinación del genotipo molecular para diferenciar las reinfecciones de los recrudescimientos y para detectar marcadores genéticos de la resistencia a los medicamentos;
- estudios de la sensibilidad de los parásitos a los medicamentos antimaláricos en cultivo; y
- medición de las concentraciones del medicamento antimalárico para evaluar la exposición en los casos de respuesta terapéutica lenta o de fracaso terapéutico.

Farmacovigilancia

Los gobiernos deben tener sistemas eficaces de farmacovigilancia (como el registro de embarazos de la OMS) para supervisar la seguridad de todos los medicamentos, incluidos los antimaláricos. Los perfiles de seguridad de los medicamentos antimaláricos actualmente recomendados se han descrito razonablemente bien y están respaldados por una base de evidencia de varios miles de participantes (procedentes principalmente de ensayos clínicos); sin embargo, las reacciones adversas a medicamentos raras pero graves no se habrán detectado en los ensayos clínicos de este tamaño, sobre todo si se producen en niños pequeños, embarazadas o personas con una enfermedad concurrente, que generalmente no están suficientemente representados en los ensayos clínicos. Así pues, las reacciones adversas a los medicamentos raras pero graves tan solo se detectan en los estudios prospectivos de fase IV realizados después de la comercialización o bien a través de sistemas de farmacovigilancia de tipo poblacional. Concretamente, existe una urgente necesidad de disponer de más datos sobre la seguridad de los TCA durante el primer trimestre del embarazo y sobre las posibles interacciones entre los fármacos antimaláricos y otros medicamentos de uso frecuente.

Recomendación de buena práctica clínica

Seguimiento de la eficacia de los medicamentos antimaláricos (2015)

Todos los programas de control de la malaria deben realizar un seguimiento regular de la eficacia terapéutica de los medicamentos antimaláricos empleando los protocolos estandarizados de la OMS.

Consejo Práctico

Es necesario un seguimiento ordinario de la eficacia de los medicamentos antimaláricos para garantizar un manejo eficaz de los casos y para la detección temprana de la resistencia. La OMS recomienda que se evalúe la eficacia de los tratamientos antimaláricos de primera y segunda línea como mínimo cada 24 meses en todos los centros centinela. Los datos recogidos en los estudios realizados según el protocolo estandarizado sirven para sustentar las políticas nacionales en materia de tratamiento.

Consúltense [Tools for monitoring antimalarial drug efficacy \[146\]](#) y [Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy \[147\]](#) que incluyen herramientas y materiales útiles para realizar los estudios de eficacia terapéutica ordinarios. Esto constituye un material de referencia para los programas nacionales y los investigadores que llevan a cabo estudios ordinarios de vigilancia destinados a evaluar la eficacia de los medicamentos que han sido ya registrados.

Otras referencias adicionales son las siguientes:

- [Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: Genotyping to identify parasite populations \[148\]](#);
- [Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance \(2010-2019\) \[149\]](#).

5.8 Adaptación nacional y aplicación

Estas directrices proporcionan un marco genérico para el diagnóstico de la malaria y las políticas de tratamiento mundiales; sin embargo, los responsables de las políticas nacionales deberán adaptar estas recomendaciones sobre la base de las prioridades locales y las características epidemiológicas de la malaria, la resistencia de los parásitos y los recursos nacionales.

Toma de decisiones a nivel nacional

Se alienta a los responsables de las políticas nacionales encargados de tomar las decisiones a que adopten enfoques inclusivos, transparentes y rigurosos. La participación amplia e inclusiva de las partes interesadas en el diseño y la ejecución de los programas nacionales de control de la malaria ayudará a asegurar que sean factibles, apropiados, equitativos y aceptables. La transparencia y la ausencia de conflictos de intereses económicos reducirán la desconfianza y los conflictos, al tiempo que unos procesos rigurosos y basados en la evidencia garantizarán que se tomen las mejores decisiones posibles para la población.

Información requerida para la toma de decisiones a nivel nacional

La selección de los medicamentos antimaláricos de primera y segunda línea requiere disponer de datos nacionales fiables sobre su eficacia y sobre la resistencia de los parásitos, pero ello requiere a su vez la existencia de sistemas de vigilancia y seguimiento apropiados (véase Vigilancia de la eficacia y la seguridad de los medicamentos antimaláricos). En algunos países puede ser necesario que el grupo encargado de adaptar las directrices para el uso nacional reevalúe la base de evidencia mundial teniendo en cuenta su propio contexto. Los cuadros GRADE pueden ser un punto de partida útil para esta evaluación. Las decisiones acerca de la cobertura, la viabilidad, la aceptabilidad y el costo pueden requerir la colaboración de diversos profesionales de la salud, representantes de la comunidad, economistas de la salud, académicos y coordinadores de sistemas de salud.

Oportunidades y riesgos

Las recomendaciones realizadas en estas directrices brindan una oportunidad para mejorar el manejo de los casos de malaria, reducir la morbilidad y mortalidad innecesarias y contribuir a la realización de nuevos esfuerzos orientados a la eliminación de esta enfermedad. La no aplicación de los principios básicos del tratamiento combinado y del uso racional de los medicamentos antimaláricos comportará un riesgo de surgimiento y propagación de la resistencia a la medicación, que podría revertir todos los avances recientes que se han realizado en el control y la eliminación de la malaria.

Principios orientadores generales para la elección de una

estrategia de manejo de casos y las herramientas para ello

Elección de una estrategia de diagnóstico

Los dos métodos que actualmente se consideran apropiados para el manejo ordinario de los pacientes son la microscopía óptica y las PDR. Se pueden adoptar estrategias diferentes en distintos entornos de atención de la salud. La decisión de usar las PDR o la microscopía depende de las circunstancias locales, incluidas la experiencia disponible, el volumen de casos de pacientes, las características epidemiológicas de la malaria y el uso de la microscopía para el diagnóstico de otras enfermedades. Cuando el volumen de casos de pacientes con fiebre es alto, es probable que el costo de cada prueba de microscopía sea inferior al de una PDR; sin embargo, el uso de una microscopía de alta calidad y de gran volumen puede ser menos viable desde el punto de vista operativo. Aunque varias PDR permiten el diagnóstico de las infecciones tanto de *P. falciparum* como de *P. vivax*, la microscopía tiene otras ventajas adicionales, como la del recuento exacto de los parásitos (y por lo tanto la detección de la densidad elevada de estos), el pronóstico en la malaria grave, la determinación de la especie de otros parásitos de la malaria y la evaluación secuencial de la respuesta al tratamiento antimalárico. La microscopía puede facilitar la identificación de otras causas de la fiebre. La microscopía óptica de alta calidad requiere un personal bien capacitado y experto, buenos reactivos de tinción, portaobjetos limpios y, a menudo, electricidad para el funcionamiento del microscopio. Requiere un sistema de garantía de la calidad, que a menudo no está bien instaurado en los países donde la malaria es endémica.

En muchos lugares, los enfermos de malaria son tratados fuera de los servicios de salud formales, por ejemplo, en la comunidad, en su domicilio o por parte de prestadores de asistencia del sector privado. En general, la microscopía no es viable en la comunidad, pero es posible que se disponga de PDR que permitan un acceso rápido a la confirmación diagnóstica de la malaria y al tratamiento correcto de las enfermedades febriles. La sensibilidad media de las PDR de detección de proteína 2 rica en histidina (HRP2) suele ser superior a la de las PDR de detección de pLDH de *P. falciparum*, pero estas últimas son ligeramente más específicas, ya que el antígeno HRP2 puede persistir en la sangre durante días o semanas después de un tratamiento eficaz. Las PDR de detección de HRP2 no son apropiadas para detectar el fracaso terapéutico. Las PDR son ligeramente menos sensibles para detectar *P. malariae* y *P. ovale*. El programa de evaluación de productos de PDR de la malaria de la OMS proporciona datos comparativos del rendimiento de los productos de PDR para orientar la compra.

Desde el 2008, se han evaluado 210 productos en cinco rondas de pruebas de productos [97][100].

Para el diagnóstico de la malaria grave, se prefiere la microscopía, ya que proporciona un diagnóstico de la malaria y una evaluación de otros parámetros importantes de relevancia pronóstica en los pacientes graves (como el recuento de parásitos y la etapa de desarrollo de estos y el pigmento intraleucocitario). En la malaria grave puede usarse una PDR para confirmar la malaria rápidamente, con objeto de que pueda iniciarse de inmediato un tratamiento antimalárico parenteral. Sin embargo, allí donde sea posible, deben examinarse frotis sanguíneos mediante microscopía, con un seguimiento frecuente de la parasitemia (por ejemplo, cada 12 h) durante los 2–3 primeros días de tratamiento para realizar un seguimiento de la respuesta.

Elección del TCA

Si no hay resistencia, se ha observado que todos los TCA recomendados producen unas tasas de curación parasitológica de > 95%. Aunque hay diferencias menores en la absorción oral, la biodisponibilidad y la tolerabilidad de los diferentes derivados de artemisinina, no hay ninguna evidencia que indique que estas diferencias tengan trascendencia clínica en las formulaciones actualmente disponibles. Son las propiedades del medicamento asociado y el nivel de resistencia a este lo que determina la eficacia de una determinada formulación.

Los responsables de las políticas deben tener en cuenta también:

- los datos locales sobre la eficacia terapéutica del TCA,
- los datos locales sobre la farmacoresistencia,
- los perfiles de efectos adversos de los fármacos asociados del TCA,
- la disponibilidad de formas farmacéuticas apropiadas para garantizar la adhesión,
- el costo.

En algunas partes del sudeste asiático, la resistencia a la artemisinina está comprometiendo la eficacia de los TCA y está aplicando una mayor presión selectiva respecto a la resistencia a los medicamentos asociados. En los demás lugares, no hay ninguna evidencia concluyente que indique una reducción de la sensibilidad a los fármacos artemisinínicos; por consiguiente, la eficacia de los medicamentos asociados es el factor determinante en la elección del TCA, y son de aplicación los siguientes principios:

- Se ha observado una resistencia a la mefloquina en ciertas partes del sudeste asiático continental, en donde este fármaco se ha usado de manera intensiva. No obstante, la combinación con el artesunato es muy eficaz, a menos que haya también una resistencia a la artemisinina. La resistencia a ambos componentes ha comprometido la eficacia de la combinación de artesunato + mefloquina en Camboya occidental, Myanmar oriental y Tailandia oriental.
- La lumefantrina tiene una cierta resistencia cruzada en común

con la mefloquina, pero esto no ha comprometido su eficacia en ninguna de las zonas en las que se ha usado la combinación de arteméter + lumefantrina fuera del sudeste asiático.

- Hasta hace poco, no había evidencia alguna de resistencia a la piperaquina en ningún lugar, pero en la actualidad hay una reducción de la sensibilidad en Camboya occidental. En los demás lugares, la combinación de dihidroartemisinina + piperaquina es sumamente eficaz.
- La resistencia a SP limita su uso en combinación con el artesunato a las pocas zonas en las que se conserva la sensibilidad.
- La amodiaquina sigue siendo eficaz en combinación con el artesunato en partes de África y de las Américas, aunque en otros lugares la resistencia a este medicamento era prevalente antes de su introducción en un TCA.

Consideraciones sobre el uso de un tratamiento combinado basado en la artemisinina

La artemisinina oral y sus derivados (por ejemplo, artesunato, arteméter, dihidroartemisinina) no deben usarse solos. Para simplificar el uso, mejorar la adhesión y reducir al mínimo la disponibilidad de la artemisinina oral en monoterapia, se prefiere claramente el empleo de TCA de combinaciones a dosis fijas en vez del uso de comprimidos separados dispensados conjuntamente o suministrados en un blíster mixto, y son estas combinaciones las que deben usarse si son de fácil acceso. Actualmente se dispone de combinaciones de medicamentos en dosis fijas de todos los TCA recomendados, excepto la de artesunato + SP. La combinación en dosis fijas de artesunato + amodiaquina da mejores resultados que el empleo de comprimidos separados, presumiblemente porque aseguran una administración suficiente. Lamentablemente, no se dispone todavía de formulaciones pediátricas de todos los TCA.

La elección del TCA en un país o una región debe basarse en una eficacia y adhesión óptimas, que pueden alcanzarse de la siguiente forma:

- reduciendo al mínimo el número de formulaciones disponibles para cada esquema de tratamiento recomendado;
- utilizando, allí donde se disponga de ello, formulaciones sólidas en vez de formulaciones líquidas, incluso para los pacientes de corta edad.

Aunque hay algunas diferencias menores en la absorción oral y la biodisponibilidad de diferentes derivados de artemisinina, no hay evidencia alguna que indique que estas diferencias en las formulaciones actualmente disponibles tengan trascendencia clínica. Son las propiedades farmacocinéticas del medicamento asociado y el nivel de resistencia a este lo que determina en gran parte la eficacia y la elección de las combinaciones a usar. Fuera del sudeste asiático no hay todavía ninguna evidencia concluyente que indique una reducción de la sensibilidad a los derivados de

artemisinina; por consiguiente, la eficacia del fármaco asociado es el principal factor determinante de la elección del TCA, según los siguientes principios:

- Los fármacos empleados en el TPIe, la QEM o la quimiopprofilaxis no deben usarse como tratamiento de primera línea en el mismo país o región.
- La resistencia a SP limita el uso de artesunato + SP a zonas en las que se mantenga la sensibilidad. Por lo tanto, en la mayoría de los países donde la malaria es endémica, el TCA de primera línea sigue siendo sumamente eficaz, aunque los patrones de resistencia cambian con el transcurso del tiempo y deben ser objeto de una vigilancia estrecha.

Elección de una de las formulaciones

El uso de formulaciones de combinaciones de medicamentos en dosis fijas garantizará un cumplimiento estricto del principio central del tratamiento combinado. No deben usarse fármacos en monoterapia, excepto como tratamiento parenteral para la malaria grave o la quimiopreención con SP, y deben tomarse medidas para reducir y eliminar su disponibilidad en el mercado. Actualmente se dispone de formulaciones de combinaciones de medicamentos en dosis fijas para todos los TCA recomendados, excepto artesunato + SP.

Las formulaciones pediátricas deben permitir una administración exacta sin tener que partir los comprimidos y deben fomentar la adhesión mediante la aceptabilidad para los niños. Actualmente se dispone de formulaciones pediátricas de arteméter + lumefantrina, dihidroartemisinina + piperaquina y artesunato + mefloquina.

Otras cuestiones operativas del empleo de un tratamiento eficaz

Los pacientes individuales obtienen el máximo provecho de un TCA si pueden tener acceso a él en un plazo de 24-48 h tras el inicio de síntomas de malaria. El impacto de reducción de la transmisión que se obtiene a nivel de la población depende de que se alcancen tasas de cobertura altas y de la intensidad de la transmisión. Por lo tanto, para optimizar el beneficio obtenido con el despliegue de los TCA, estos deben estar disponibles en el sistema de prestación de salud pública, en el sector privado y en la comunidad, sin que haya obstáculos económicos ni físicos para acceder a ellos. La estrategia para garantizar el acceso pleno (incluido el manejo de la malaria en la comunidad en el contexto del manejo integrado de los casos) debe basarse en los análisis de los sistemas locales y nacionales de salud y puede requerir cambios legislativos y la aprobación de reglamentos, con un ajuste local adicional según lo indicado por el seguimiento del programa y la investigación operativa. Para optimizar los beneficios de un tratamiento eficaz, se requiere una difusión amplia de las directrices nacionales para el tratamiento, unas recomendaciones

claras, una información apropiada, materiales de educación sanitaria y de comunicación, un seguimiento del proceso, el acceso y la cobertura del despliegue, y el aporte de la medicación antimalárica adecuadamente envasada.

Manejo de casos de malaria en la comunidad

La OMS recomienda el manejo de casos en la comunidad para mejorar el acceso a un tratamiento efectivo inmediato de los episodios de malaria por parte de miembros de la comunidad adecuadamente capacitados que vivan lo más cerca posible de los pacientes. El uso de los TCA en este contexto es factible, aceptable y eficaz [150]. En este contexto se recomienda también el tratamiento previo a la remisión del paciente en la malaria grave con el empleo de artesunato rectal y el uso de las PDR. El manejo de casos de la comunidad debe integrarse en el tratamiento de las enfermedades de la infancia en las comunidades, que garantiza la cobertura de las enfermedades de la infancia prioritarias fuera de los establecimientos de salud.

Educación sanitaria

La educación sanitaria, del hospital a la comunidad, es de vital importancia para la optimización del tratamiento antimalárico. El empleo de directrices claras en el lenguaje comprendido por los usuarios locales, carteles, gráficos, videos educativos y otros materiales didácticos, campañas públicas de información, formación y aporte de materiales informáticos para los comerciantes y otros dispensadores, puede mejorar el conocimiento de la malaria. Ello hará aumentar la probabilidad de una mejor prescripción y una mejor adhesión al tratamiento, así como de una remisión apropiada de los pacientes, y reducirá el uso innecesario de medicamentos antimaláricos.

Cumplimiento del esquema terapéutico

La adhesión de los pacientes al tratamiento es un determinante importante de la respuesta a los fármacos antimaláricos, ya que la mayor parte de los tratamientos se toman en el domicilio, sin supervisión médica. Los estudios realizados sobre la adhesión indican que los esquemas de medicación de 3 días como los TCA se cumplen razonablemente bien, siempre que los pacientes o los cuidadores reciban una explicación suficiente en el momento de la prescripción o la dispensación. Así pues, los prescriptores, los comerciantes y los vendedores deben dar una explicación clara y comprensible sobre la forma de tomar los medicamentos. Es probable que la formulación conjunta contribuya de forma importante a asegurar la adhesión al tratamiento. Los envases fáciles de usar (por ejemplo, blísteres) también fomentan que se complete adecuadamente el esquema de tratamiento y que la administración se realice de la forma correcta.

Recomendación de buena práctica clínica

Adaptación a nivel nacional y aplicación (2015)

La elección del TCA en un país o región debe depender de la eficacia, la seguridad y la adhesión óptimas.

Consejo Práctico

La farmacovigilancia es una práctica que consiste en la vigilancia de los efectos de los medicamentos después de que su uso ha sido autorizado, en especial para detectar y evaluar adecuadamente las reacciones adversas no notificadas. En *A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines* [151] se presenta un enfoque de la farmacovigilancia antimalárica paso a paso. Este documento, destinado a funcionarios de salud, planificadores y otros profesionales de la salud, se centra en la farmacovigilancia activa y pasiva, la notificación, el seguimiento de los eventos y otros factores clave.

Recomendación de buena práctica clínica

Adaptación a nivel nacional y aplicación (2015)

Los fármacos empleados en el TPIe, la QEM y el TPIII) no deben usarse como componentes de los tratamientos de primera línea en el mismo país o región.

Recomendación de buena práctica clínica

Adaptación a nivel nacional y aplicación (2015)

Cuando sea posible, deberán usarse:

- combinaciones de dosis fijas en vez de formulaciones de un solo fármaco en comprimidos sueltos o en blísteres mixtos; y
- en niños pequeños y lactantes, formulaciones pediátricas, con una preferencia por las formulaciones sólidas (por ejemplo, comprimidos dispersables) en vez de las líquidas.

6. ELIMINACIÓN

Las recomendaciones para la eliminación se están elaborando actualmente y se prevé su publicación en el 2021.

En el 2017, la OMS publicó el *Marco para la eliminación de la malaria* [7] para proporcionar una orientación sobre las herramientas, actividades y estrategias dinámicas necesarias para alcanzar una interrupción de la transmisión y prevenir el restablecimiento de la malaria. En este documento se describe también el proceso de obtención de la certificación de la OMS respecto a la eliminación de la malaria. Se pretende que este marco sirva de base para los planes estratégicos nacionales para la eliminación de la malaria, y deberá adaptarse a los contextos locales.

En el documento se destaca que todos los países deben trabajar por alcanzar la meta de la eliminación de la malaria, independientemente de cuál sea la intensidad de transmisión. Los países deben crear

herramientas y sistemas que les permitan reducir la carga de morbilidad (en los momentos y lugares en los que la transmisión sea alta) y avanzar hacia la eliminación de la malaria lo antes posible. Aunque la eliminación de la malaria debe ser el objetivo último para todos los países en los que la malaria es endémica, la orientación proporcionada aquí va destinada principalmente a las zonas de baja transmisión en las que se está progresando hacia cero transmisión.

Administración masiva de medicamentos para la eliminación

En un análisis de 38 proyectos de administración masiva de medicamentos llevados a cabo desde 1932 [152], tan solo en un caso se ha descrito haber conseguido interrumpir la transmisión de la malaria de forma permanente. En ese estudio, se proporcionó cloroquina, SP y primaquina semanalmente a la pequeña población de la isla Aneityum de Vanuatu durante 9 semanas antes de la temporada de lluvias, junto con una distribución de mosquiteros

tratados con insecticida [153].

Hay opiniones muy divergentes respecto a los beneficios y riesgos de la administración masiva de medicamentos antimaláricos. En consecuencia, se ha usado poco en los últimos años; sin embargo, el renovado interés por la eliminación de la malaria y la amenaza emergente de la resistencia a la artemisinina se han acompañado de una nueva consideración de la administración masiva de medicamentos como medio de eliminar con rapidez la malaria en una región o zona específicas.

Anteriormente, los programas de eliminación de *P. vivax* se basaron en un tratamiento radical masivo preestacional con primaquina (0,25 de mg/kg durante 14 días) sin realizar pruebas de la deficiencia de G6PD ni vigilancia de la hemólisis inducida por primaquina, aunque en algunos casos se emplearon esquemas de tratamiento interrumpidos: tratamiento de 4 días, 3 días sin tratamiento, y luego continuación del tratamiento hasta completar el esquema (generalmente 11 días) si el fármaco era bien tolerado [154].

Una vez finalizada la administración masiva de medicamentos, si la

transmisión de la malaria no se interrumpe o si no se impide la importación de la enfermedad, la endemidad de la malaria en la zona acabará reinstaurándose y, con el tiempo, regresará a sus niveles iniciales (a menos que se reduzca en paralelo la capacidad vectorial y se mantenga a un nivel muy bajo). El tiempo transcurrido hasta el restablecimiento de los niveles de transmisión iniciales dependerá de la capacidad del vector predominante. Si no se elimina la malaria en la población destinataria, la administración masiva de medicamentos puede producir una importante presión selectiva que fomente la aparición de resistencia. El rebote de la malaria puede asociarse de forma transitoria a una mayor morbilidad y mortalidad si la administración del fármaco se ha mantenido durante el tiempo suficiente para que las personas pierdan la inmunidad colectiva frente a la malaria.

Por este motivo, no debe iniciarse una administración masiva de medicamentos a menos que exista una alta probabilidad de alcanzar la eliminación a nivel local. En algunas circunstancias (por ejemplo, contención de *P. falciparum* resistente a artemisinina), el objetivo puede ser la eliminación de una sola especie.

7. VIGILANCIA

La vigilancia es “la recopilación continua y sistemática, el análisis y la interpretación de los datos específicos de la enfermedad, y la utilización de esos datos en la planificación, la ejecución y la evaluación de la práctica de la salud pública” [155].

El pilar 3 de la *Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016–2030* [4] es la transformación de la vigilancia de la malaria en una intervención clave en todos los países en los que la malaria es endémica y en los países que han eliminado la malaria, pero continúan presentando riesgo de restablecimiento de la transmisión.

Aunque la orientación sobre la vigilancia no pasa por el proceso GRADE, es la base de las actividades operativas en los entornos de cualquier nivel de transmisión y se incluye en estas directrices como referencia. El objetivo de la vigilancia es brindar apoyo para la reducción de la carga de la malaria, eliminar la enfermedad y prevenir su restablecimiento. En los entornos en los que la transmisión sigue siendo relativamente alta y el objetivo de los programas nacionales es reducir la carga de morbilidad y mortalidad, la vigilancia de la malaria a menudo se integra en sistemas de información de salud ordinarios más amplios para proporcionar datos que permitan el análisis general de las tendencias, la estratificación y la planificación de la asignación de recursos. En los entornos en los que se está eliminando la malaria, los objetivos de la vigilancia son detectar, investigar y eliminar los focos de transmisión continua, prevenir y curar las infecciones y confirmar la eliminación. Después que se haya logrado la eliminación, su función pasa a ser la de prevenir el restablecimiento de la transmisión de la malaria.

Un sistema de vigilancia de la malaria comprende las personas, los procedimientos, las herramientas y las estructuras necesarias para

generar información sobre los casos de malaria y las muertes por esta causa. La información se usa para planificar, ejecutar, realizar un seguimiento y evaluar los programas de control de la malaria. Un sistema de vigilancia de la malaria eficaz permite a los directores de los programas:

- determinar y seleccionar las zonas y grupos de población más gravemente afectados por la malaria a los que dirigir las intervenciones necesarias de manera eficaz y abogar por la disponibilidad de recursos;
- evaluar regularmente el impacto de las medidas de intervención y el avance en la reducción de la carga de la enfermedad, así como ayudar a los países a decidir si son necesarios ajustes o combinaciones de intervenciones para reducir en mayor grado la transmisión;
 - detectar y responder a las epidemias de una manera oportuna;
 - proporcionar información pertinente para la certificación de la eliminación; y
 - vigilar si se ha producido un restablecimiento de la transmisión y, en ese caso, orientar la respuesta.

Consúltese el *Manual de referencia para la vigilancia, el seguimiento y la evaluación de la malaria*, de la OMS [29].

Estratificación subnacional

La OMS ha hecho pública una orientación sobre el uso estratégico de los datos para sustentar la estratificación subnacional (véase el capítulo 2 de *WHO technical brief for countries preparing malaria funding requests for the Global Fund (2020-2022)*) [156]. Esta orientación se elaboró reconociendo la creciente heterogeneidad del

riesgo de malaria dentro de los países a medida que mejora el control de esta enfermedad, así como la necesidad de utilizar enfoques de resolución de problemas para determinar los conjuntos de intervenciones específicas para cada entorno destinados a diferentes grupos. Por ejemplo, el manejo de casos debe ser accesible en todo lugar en el que exista la posibilidad de personas con malaria que soliciten tratamiento. La forma de aplicar el manejo de los casos variará en función de factores como la búsqueda de servicios de salud, la accesibilidad y funcionamiento de las infraestructuras de salud pública, la disponibilidad del sector minorista privado y de la capacidad de los servicios comunitarios. Los datos locales son esenciales para completar la estratificación de la malaria y elegir las

combinaciones óptimas de intervenciones. El documento de orientación explica la forma de llevar a cabo un proceso de estratificación integral con indicadores múltiples para definir combinaciones de intervenciones subnacionales optimizadas para alcanzar las metas estratégicas. Dado que los países rara vez dispondrán de todos los recursos necesarios para aplicar plenamente el plan ideal, se hace necesario un proceso cuidadoso de priorización de los recursos para optimizar el impacto de los recursos disponibles. La asignación de prioridades debe basarse en el impacto previsto de las intervenciones y debe tener en cuenta la relación costo-calidad en todo el país, basándose en la evidencia local disponible.

8. MÉTODOS

Las *Directrices de la OMS sobre la malaria* unificadas se prepararon siguiendo las normas de calidad y los métodos de la OMS para la elaboración de directrices y se publicaron inicialmente en los documentos de *Directrices para el tratamiento de la malaria* (3.^a edición, 2015) y *Directrices para el control de vectores del paludismo* (1.^a edición, 2019). Puede consultarse información detallada sobre el enfoque utilizado en el *Manual para la elaboración de directrices* [1]. Presentamos aquí una descripción general de las normas de calidad, los métodos, los procesos y las plataformas aplicados por el Programa Mundial sobre Malaria en los diversos temas que abarcan estas directrices [157][158][159].

Organización y proceso

El proceso de elaboración de estas directrices de la OMS incluyó los siguientes elementos: planificación; “determinación del alcance” y evaluación de las necesidades; creación de un Grupo de Orientación sobre Directrices de la OMS, de tipo interno, y de un Grupo de Elaboración de las Directrices, de tipo externo; formulación de las preguntas clave para las recomendaciones utilizando el formato PICO (sigla en inglés de población, intervención, comparación y resultado); encargo de las revisiones de la evidencia; aplicación del método GRADE para evaluar la certeza de la evidencia; y uso de un marco de evidencia para la toma de decisiones para tener en cuenta los resultados de GRADE y los factores contextuales al elaborar las recomendaciones. Esta metodología permitió garantizar que la vinculación entre la base de evidencia y las recomendaciones fuera transparente. Las directrices se consolidaron y se actualizarán de forma continua a medida que se disponga de nueva evidencia en la plataforma de publicación en línea MAGICapp (www.magicapp.org), y se publicarán en formatos fáciles de usar disponibles para todo tipo de dispositivos electrónicos.

Los **directores técnicos del Programa Mundial sobre Malaria crearon los grupos de orientación sobre directrices** para cada área técnica, con objeto de brindar apoyo para la redacción del alcance de las directrices y la elaboración de la propuesta de planificación, incluida la formulación de las preguntas clave, así como la sugerencia de posibles miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices (GDG, por su sigla en inglés). A continuación, los directores técnicos

obtuvieron las declaraciones de intereses de los miembros del GDG, las evaluaron y supervisaron el abordaje de cualquier posible conflicto de intereses, así como la finalización y presentación de una propuesta de planificación al Comité de Examen de Directrices (GRC) para su examen y aprobación.

Los **GDG**, que son grupos externos de expertos y partes interesadas, se encargan de la formulación de las recomendaciones basadas en la evidencia que figuran en las directrices. Las tareas específicas de este GDG fueron:

- hacer aportaciones sobre el alcance de las directrices;
- basarse en el trabajo del Grupo de Orientación sobre Directrices para ultimar las preguntas clave sobre recomendaciones en un formato PICO;
- elegir y ordenar según su prioridad los resultados de interés para orientar las revisiones de la evidencia y el enfoque de las recomendaciones;
- examinar los criterios de elegibilidad para la inclusión de los estudios en las revisiones de la evidencia;
- hacer aportaciones sobre la medida apropiada de los resultados de interés para su inclusión en las revisiones de la evidencia;
- validar la lista de estudios incluidos y excluidos;
- examinar los perfiles de evidencia GRADE u otras evaluaciones de la certeza de la evidencia utilizados para sustentar las recomendaciones;
- interpretar la evidencia, teniendo en cuenta los diferentes factores incluidos en el marco de evidencia para la toma de decisiones, en particular respecto al equilibrio general entre beneficios y daños;
- elaborar recomendaciones, teniendo en cuenta los efectos beneficiosos y nocivos, los valores y preferencias, la viabilidad, la equidad, la aceptabilidad, las necesidades de recursos y otros factores según fuera apropiado;
- detectar deficiencias metodológicas y lagunas existentes en la evidencia en el conjunto de evidencia disponible, y aportar orientación sobre la forma de abordarlo como parte de la investigación futura;
- examinar y aprobar las recomendaciones finales antes de su

presentación al GRC; y

- contribuir a la difusión de las recomendaciones finales.

Se usaron diferentes GDG para elaborar las *Directrices de la OMS sobre la malaria* (véase el apartado 10: Contribuyentes e intereses), cada uno de ellos con expertos en ese campo concreto. La composición de cada GDG fue equilibrada por lo que respecta a la representación geográfica y al género. Los posibles intereses se detectan y se gestionan adecuadamente dentro del Programa Mundial sobre Malaria (véase el apartado siguiente). Los participantes fueron de las siguientes categorías de partes interesadas:

- expertos técnicos pertinentes (por ejemplo, médicos clínicos con la experiencia pertinente; epidemiólogos; entomólogos);
- usuarios finales propuestos (directores de programa y profesionales de la salud responsables de la adopción, adaptación y aplicación de las directrices);
- pacientes u otros representantes de los países donde la malaria es endémica.

Para la elección del presidente de cada GDG, cada grupo de orientación se encargó de conseguir que la persona designada tuviera el conocimiento experto del tema, no tuviera ningún conflicto de intereses y fuera capaz de abordar las recomendaciones con una mentalidad abierta, es decir, sin posturas preconcebidas acerca de las recomendaciones finales. Los presidentes y los miembros de los GDG estaban sensibilizados en cuanto a garantizar que se tuvieran en cuenta la equidad, los derechos humanos, el género y los determinantes sociales en las medidas destinadas a mejorar los resultados de salud pública.

Los respectivos grupos de orientación crearon **Grupos de Revisión Externa** (véase el apartado 10: Contribuyentes e intereses) para cada área técnica relativa a la malaria. Cada grupo de revisión externa estuvo formado por personas interesadas en el tema de las directrices e incluyó a miembros del MPAG y personas afectadas por las recomendaciones o interesadas en ellas, como expertos técnicos, usuarios finales, directores de programas, grupos de promoción de la causa y financiadores. El Grupo de Revisión Externa examinó la propuesta de la directriz antes de su presentación al GRC para su aprobación. La función del grupo fue detectar todo posible error o falta de inclusión de la evidencia, y aportar comentarios sobre la claridad de redacción, cuestiones relativas al entorno específico y consecuencias para la aplicación. No se preveía que el grupo modificara las recomendaciones elaboradas por el GDG. En aquellos casos en los que los revisores externos plantearon inquietudes importantes respecto a las recomendaciones, estas se retornaron al GDG para ser comentadas. Las observaciones de los revisores externos se incorporaron en las directrices revisadas según correspondiera. Las propuestas finales se distribuyeron a los miembros del GDG.

Metodólogos de las directrices

Los expertos en procesos de elaboración de directrices complementaron los conocimientos técnicos especializados de los miembros del GDG. Diferentes metodólogos brindaron apoyo en la preparación de las recomendaciones, así como orientación para cada área técnica. Los metodólogos fueron seleccionados por los grupos de orientación en función de su conocimiento experto en la asignación de prioridades en las preguntas y los resultados a evaluar, la síntesis de la evidencia, la evaluación de la evidencia con el método GRADE, la traslación de la evidencia a las recomendaciones y los procesos de elaboración de directrices. Los metodólogos prestaron apoyo para la planificación, la determinación del alcance y la elaboración de las preguntas clave, y ayudaron al GDG a formular recomendaciones fundamentadas en la evidencia de una forma transparente y explícita. El metodólogo actuó como copresidente metodológico en algunas de las reuniones del GDG.

Métodos de síntesis de la evidencia

Después de la reunión inicial del GDG, se identificaron las revisiones sistemáticas existentes ya publicadas o se encargaron otras nuevas para evaluar sistemáticamente la certeza de la evidencia relativa a cada una de las preguntas prioritarias abordadas en los temas de las directrices.

Para las revisiones se realizaron búsquedas detalladas de los ensayos publicados y no publicados, utilizando búsquedas sumamente sensibles en registros establecidos como el registro de ensayos del Grupo de Enfermedades Infecciosas Cochrane, el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, MEDLINE®, Embase y LILACS. Los tipos de parámetros de valoración de los resultados que se tuvieron en cuenta en las revisiones de la evidencia fueron los siguientes: tasa de mortalidad infantil por cualquier causa; tasa de episodios graves de malaria; tasa de malaria clínica; tasa de episodios no complicados de enfermedad por *P. falciparum*; prevalencia de parásitos (y también específicamente la prevalencia de *P. falciparum* y de *P. vivax*); prevalencia de anemia; y, en el caso de las intervenciones de control de vectores, la tasa de inoculación entomológica (TIE); densidad de las etapas inmaduras de vectores; número de sitios larvarios positivos para etapas inmaduras de vectores. Los resultados de efectos nocivos e indeseables como los eventos adversos, la aparición de resistencia a los medicamentos antimaláricos, la reducción del uso de otras intervenciones para la malaria o los cambios en el comportamiento de los mosquitos se evaluaron también, si procedía, para permitir la determinación del balance de efectos beneficiosos y perjudiciales. Se dio prioridad a los resultados epidemiológicos, es decir, la demostración de que una intervención tenía una eficacia protectora demostrada para reducir, prevenir o eliminar la infección o la enfermedad en el ser humano, por delante de los resultados entomológicos, dado que no se ha establecido claramente la correlación entre el efecto de las intervenciones en los resultados entomológicos y el efecto de las intervenciones en los resultados de salud pública. Según cuál sea la pregunta planteada, los resultados pueden medirse a nivel individual o a nivel de la comunidad. Los métodos específicos de búsqueda, los criterios de inclusión, la recopilación de datos y los planes de análisis para cada revisión de la evidencia se detallaron en los protocolos de revisión publicados. Se alentó a los equipos de revisión sistemática a que

publicaran sus protocolos en un registro en línea de revisiones sistemáticas y a que redactaran sus informes finales utilizando las directrices de notificación PRISMA del 2020.

Cuando la evidencia procedente de ensayos aleatorizados era limitada, algunas de las revisiones sistemáticas incluyeron estudios no aleatorizados, como los de diseño cuasiexperimental, incluidos los estudios de comparación de antes-después, las series de tiempo interrumpidas (con y sin control) y los diseños escalonados. Siguiendo lo indicado por las directrices de la OMS, el GDG también consideró la evidencia obtenida de forma sistemática sobre factores contextuales para elaborar los marcos de evidencia para la toma de decisiones. Los GDG usaron el programa informático de GRADEPro o la plataforma MAGICapp, y el marco interactivo de evidencia para la toma de decisiones para facilitar el proceso de revisión de la evidencia y elaboración de las recomendaciones.

El marco de evidencia para la toma de decisiones tuvo en cuenta varios criterios para llegar a una recomendación a favor o en contra de una intervención; estos criterios fueron los siguientes [158]:

1. ¿Cuán sustanciales son los efectos deseables previstos?
2. ¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables previstos?
3. ¿Cuál es la certeza general de la evidencia relativa a los efectos?
4. ¿Hay una incerteza importante o una variabilidad en lo relativo al grado en el que las personas valoran los resultados principales?
5. ¿Cuál es la cantidad de recursos que se requieren (costos)?
6. ¿Es la relación costo-efectividad de la intervención favorable a la intervención o a la referencia de comparación?
7. ¿Cuál sería el impacto sobre la equidad en salud?
8. ¿Resulta la intervención aceptable para las partes interesadas clave?
9. ¿Es viable la aplicación de la intervención?

Mientras que los criterios 1 al 4 están relacionados con los efectos de las recomendaciones sobre la salud, los criterios 5 al 9 hacen referencia a factores contextuales. En algunos casos, el GDG optó por omitir factores o agregar otros que se consideraron pertinentes. Las recomendaciones formuladas antes del 2021 pueden no haber incluido una evaluación de la totalidad de los factores. Los resúmenes del marco de evidencia para la toma de decisiones para cada una de las recomendaciones contenidas en las *Directrices de la OMS sobre la malaria* se presentan en una pestaña situada debajo de la recomendación junto con los cuadros GRADE en el apartado de perfil de evidencia.

Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia en las revisiones sistemáticas se evaluó para cada resultado con el empleo de una clasificación de cuatro niveles (cuadro 1). En la certeza de la evidencia se tuvo en cuenta el diseño del estudio, los factores que podían reducir el grado de certeza (riesgo de sesgo, incongruencia, evidencia indirecta, imprecisión de los cálculos de efecto y sesgo de publicación) y los factores que podían elevar el grado de certeza (gran magnitud del efecto y gradiente dosis-respuesta). Los términos usados en las evaluaciones de la certeza corresponden al nivel de certeza del

cálculo del efecto relativo a la pregunta de la recomendación y no necesariamente a la calidad científica de las investigaciones examinadas.

Cuadro 1. Las cuatro categorías de certeza de la evidencia usadas en GRADE

Certeza de la evidencia	Interpretación
Alta	El Grupo tiene una confianza alta en la estimación del efecto y considera poco probable que más investigación modifique esa confianza.
Moderada	El Grupo tiene una confianza moderada en la estimación del efecto y considera que es probable que más investigación tenga un impacto importante en ese grado de confianza y que pueda modificar la estimación.
Baja	El Grupo tiene una confianza baja en la estimación del efecto y considera que es muy probable que más investigación tenga un impacto importante en ese grado de confianza y que es probable que modifique la estimación.
Muy baja	El Grupo tiene una confianza muy baja en la estimación del efecto.

Elaboración de las recomendaciones

Se proporcionaron las revisiones sistemáticas, los cuadros GRADE y otros materiales pertinentes a todos los miembros del GDG antes de la reunión para comentar cuestiones clave específicas. Las recomendaciones se formularon después de considerar los criterios incluidos en el marco de evidencia para la toma de decisiones que se han indicado antes. Los valores y las preferencias se tuvieron en cuenta en todos los comentarios relativos al valor relativo que los beneficiarios atribuyen a los resultados de la intervención. Dado que los factores contextuales son importantes para el establecimiento de políticas nacionales y se tienen en cuenta ampliamente en el proceso de elaboración de las recomendaciones, se intentó recopilar información acerca de estos factores para preparar la reunión del GDG. Esto se hizo a través de revisiones sistemáticas de la bibliografía, una encuesta a las partes interesadas, o se encargó de ello directamente el GDG. Las recomendaciones basadas en la evidencia ampliadas sobre las consecuencias en cuanto a recursos necesarios para las intervenciones sobre la malaria, desplegadas de forma individual o en combinación, son un tema en el que se continúa trabajando y allí donde sea posible se elaborará una orientación que se incorporará a las directrices.

Después de examinar y valorar los diferentes criterios, el GDG analizó la cuestión y llegó a un consenso sobre la recomendación final en reuniones presenciales o en línea, o a través de

correspondencia por correo electrónico. Normalmente, al GDG se le presentó una recomendación "neutra" y el GDG decidió el sentido y la firmeza que debía tener. El proceso de elaboración de las directrices tuvo como objetivo generar un consenso del grupo a través de un debate abierto y transparente. En algunos casos, se usó una votación anónima para valorar los diferentes criterios y elaborar la recomendación final, con objeto de reducir la presión de los demás componentes. La votación se usó como punto de partida para llegar a un consenso o para tomar una decisión final cuando no se alcanzó el consenso.

Tipos de orientación

En las directrices se presentaron dos tipos de orientaciones:

- **Recomendaciones GRADE:** Estas recomendaciones fueron formuladas por un GDG utilizando el método GRADE, con el respaldo de revisiones sistemáticas de la evidencia, con una evaluación formal de la certeza de la evidencia.
- **Declaraciones de buenas prácticas:** Estas declaraciones reflejan un consenso de los miembros de un GDG en cuanto a que los beneficios netos del cumplimiento de la declaración eran grandes e inequívocos y en cuanto a que las consecuencias de la declaración eran de sentido común. Generalmente estas declaraciones no contaron con el respaldo de una revisión sistemática de la evidencia. En algunos casos, las declaraciones de buenas prácticas se tomaron o se adaptaron de recomendaciones u orientaciones ya existentes elaboradas inicialmente a través de una consulta amplia, como las realizadas a través del Grupo de Expertos Técnicos sobre Control de Vectores de la Malaria o el Grupo Asesor sobre Políticas para la Malaria (MPAG), anteriormente denominado Comité Consultivo sobre Políticas para la Malaria (MPAC). Estas declaraciones se hacen para fortalecer los principios básicos de las buenas prácticas de gestión para la aplicación.

Firmeza de las recomendaciones

Cada recomendación respecto a una intervención se clasificó como firme o condicional, según el sistema GRADE [159]. Una recomendación firme es aquella en la que el GDG tenía confianza en que los efectos deseables de atenerse a la recomendación son superiores a los efectos indeseables. Una recomendación condicional es aquella en la que el GDG llegaba a la conclusión de que los efectos deseables de atenerse a la recomendación son probablemente superiores a los efectos indeseables, pero el GDG no estaba seguro acerca de las compensaciones que ello comportaba. Las razones que iban a favor de establecer una recomendación condicional fueron las siguientes: menor certeza de la evidencia; variabilidad o falta de certeza en cuanto a los valores y preferencias de las personas respecto a los resultados de las intervenciones; un equilibrio ajustado entre efectos beneficiosos y perjudiciales; costos elevados; inquietudes respecto a la equidad, problemas de viabilidad y problemas de aceptabilidad. Las consecuencias de las recomendaciones firmes y condicionales para diversos grupos se indican en el cuadro 2.

Cuadro 2. Interpretación de las recomendaciones

Firmeza de la recomendación	Interpretación		
	Para los responsables de las políticas	Para los directores de programa o técnicos	Para los usuarios finales
Firme	Esta recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones.	La mayoría de los individuos deben recibir la intervención recomendada.	La mayoría de las personas en su situación desearían la intervención recomendada, y solo una proporción pequeña no la desearía.
Condicional	Es necesario un debate sustancial respecto a si adoptar o no la recomendación a nivel de la toma de decisiones de políticas, con la participación de las diversas partes interesadas.	Algunas personas deben recibir la intervención recomendada, pero esto depende de varios factores contextuales, como la viabilidad.	La mayoría de las personas en su situación desearían la intervención recomendada, pero otras muchas no la desearían.

Presentación de la evidencia y las recomendaciones

En aras de una mayor claridad, las recomendaciones se presentan en recuadros individuales en la plataforma MAGICapp junto con un código de colores sobre la firmeza de la recomendación y con una pestaña para acceder a la evidencia examinada. Puede accederse a más información pulsando en la pestaña que se encuentra justo debajo de la recomendación: la evidencia de investigación, el marco de evidencia para la toma de decisiones, la justificación para incluir comentarios del GDG, información práctica incluida la de la posología y los factores contextuales, y referencias relacionadas. Puede obtenerse información detallada sobre toda la evidencia pulsando en los resultados incluidos en la evidencia (por ejemplo, los cuadros de Resumen de Resultados muestran las fuentes de los cálculos del efecto).

Gestión de los conflictos de intereses

Se solicitó a todos los miembros de los GDG que hicieran una declaración de intereses, que se gestionó según los métodos de la OMS y se resume al inicio de cada reunión para todos los participantes. En los casos en que pudiera ser necesario, puede

haberse excluido a miembros del GDG del debate o la toma de decisión respecto a temas para los que han declarado intereses propios. En el apartado 10 (Contribuyentes e intereses) se indican los miembros de los GDG y un resumen de sus declaraciones de intereses.

Vínculo con la precalificación de la OMS

Cuando una recomendación está vinculada con la introducción de una nueva herramienta o producto, hay un proceso paralelo gestionado por el Equipo de Precalificación de la OMS para asegurar que los medios de diagnóstico, los medicamentos, las vacunas y los productos de control de vectores cumplan las normas mundiales de calidad, seguridad y eficacia, a fin de optimizar el uso de los recursos

de salud y mejorar los resultados en materia de salud. El proceso de precalificación consiste en una evaluación transparente, científicamente sólida, que incluye un examen del expediente, una verificación de la uniformidad o un análisis del rendimiento, así como visitas a los centros de los fabricantes. Esta información, juntamente con otros criterios de compra, es usada por Naciones Unidas y otros organismos de compra para tomar las decisiones respecto de adquisición de estos productos de salud. Este proceso paralelo tiene como objetivo garantizar que las recomendaciones estén vinculadas a productos precalificados y que los productos precalificados estén vinculados a una recomendación para su uso.

9. GLOSARIO

Puede consultarse también [Terminología del paludismo de la OMS, actualización de 2021 \[160\]](#) para obtener información adicional y comentarios sobre el glosario que se presenta aquí.

administración masiva de medicamentos	Administración de tratamiento antimalárico a todos los grupos de edad de una población definida o a todas las personas que residen en una zona geográfica determinada (excepto a las personas en quienes el medicamento en cuestión está contraindicado), aproximadamente en el mismo momento y a menudo a intervalos repetidos.
adherencia	Cumplimiento de una pauta (quimioprofilaxis o tratamiento) o de unos procedimientos y prácticas prescritos por un profesional de salud.
análisis serológico	Procedimiento para cuantificar los anticuerpos antipalúdicos en el suero.
anemia grave	Concentración de hemoglobina inferior a 5 g/100 ml (hematocrito inferior al 15%).
anillo (forma evolutiva o fase de anillo, trofozoíto en fase de anillo)	Trofozoíto palúdico joven, por lo general de forma anular, antes de que el pigmento sea visible por microscopía.
antipalúdico, medicamento	Producto farmacéutico utilizado en el ser humano para prevenir el paludismo, tratarlo o reducir su transmisión.
antropofílico	Mosquito que muestra preferencia por alimentarse picando a seres humanos, aun teniendo acceso a huéspedes no humanos.
área de influencia	Zona geográfica definida y atendida por un

	programa o una institución de salud, como un hospital o un centro de salud comunitario, que se demarca en función de la distribución de la población, las fronteras naturales y la accesibilidad en medios de transporte.
área endémica	Zona en la que se registra una incidencia continua y cuantificable de infección palúdica y de transmisión por mosquitos durante una serie de años.
área libre de malaria	Se dice de la zona en la que no hay transmisión local continua del paludismo por mosquitos y el riesgo de contraerlo se limita al contagio a partir de casos introducidos.
área malárica	Zona en la que está habiendo transmisión del paludismo o la ha habido durante los 3 años anteriores.
bioensayo	En entomología aplicada, es la determinación experimental de la eficacia biológica de un tratamiento (p. ej., una infección, un insecticida, un agente patógeno, un depredador o un repelente) mediante la exposición intencional de los insectos a dicho tratamiento.
capacidad vectorial	Número de infecciones nuevas que la población de un vector dado induciría por caso y día en un lugar y un momento determinados, suponiendo que la población humana fuera y se mantuviera totalmente susceptible a la malaria.
casa	Toda estructura en la que duermen seres humanos y que no es una tienda de campaña o un refugio móvil.

caso autóctono	Caso de paludismo contraído localmente sin indicios de ser importado ni relación directa de transmisión a partir de un caso importado.	casos, investigación de los	Recopilación de información para clasificar los casos de paludismo según el origen de la infección, es decir, como casos importados, autóctonos, inducidos, introducidos, recaídas o recrudescencias.
caso confirmado	Caso de paludismo (o infección palúdica) en el que se ha detectado el parásito mediante una prueba de diagnóstico (es decir, por microscopía), una prueba de diagnóstico rápido o una prueba de diagnóstico molecular.	casos, manejo de los	Diagnóstico, tratamiento, atención clínica, asesoría y seguimiento de las personas con una infección sintomática por malaria.
caso de malaria	Véase caso de paludismo.	casos, notificación de los	Notificación obligatoria de todos los casos de paludismo, por los servicios médicos y los médicos individuales ya sea al ministerio de salud o al programa de lucha antipalúdica, de acuerdo a la legislación nacional.
caso de paludismo	Aparición de una infección palúdica en una persona en la que se ha confirmado la presencia de parásitos del paludismo en la sangre mediante una prueba de diagnóstico.	casos, seguimiento de los	Reevaluaciones periódicas de los pacientes con paludismo (con o sin tratamiento).
caso febril	Presencia de fiebre (actual o reciente) en una persona.	cebo humano protegido	Método con el cual se capturan vectores en el momento en que se posan sobre partes expuestas del cuerpo del capturador.
caso importado	Caso de paludismo o infección palúdica en el que la infección se contrajo fuera de la zona en la que se diagnostica.	certificación de país libre de paludismo	Certificación que la OMS otorga una vez que ha quedado suficientemente demostrado que la transmisión local del paludismo humano por mosquitos del género <i>Anopheles</i> se ha interrumpido en todo el país durante al menos tres años consecutivos y que existen un sistema de vigilancia nacional y un programa para prevenir la reintroducción.
caso índice	Caso de paludismo cuyas características epidemiológicas desencadenan la detección activa de otros casos o infecciones. El término «caso índice» también se utiliza para designar el caso identificado como el origen de la infección de uno o varios casos introducidos.	ciclo eritrocítico	Parte del ciclo vital del parásito palúdico que se inicia con la invasión de los eritrocitos por los merozoítos y termina con la rotura de los esquizontes. La duración aproximada es de 24 horas en <i>P. knowlesi</i> , 48 horas en <i>P. falciparum</i> , <i>P. ovale</i> y <i>P. vivax</i> y 72 horas en <i>P. malariae</i> .
caso inducido	Caso de paludismo que puede atribuirse a una transfusión de sangre u otra forma de inoculación parenteral del parásito, pero no a la transmisión por inoculación natural por mosquitos.	ciclo gonotrófico del mosquito	El periodo de desarrollo reproductivo en el mosquito hembra, que incluye la búsqueda de huésped, la ingestión de sangre, la digestión de la sangre ingerida, el desarrollo ovárico, la búsqueda de criadero y la oviposición.
caso introducido	Caso de paludismo autóctono con pruebas epidemiológicas sólidas que lo vinculan directamente con un caso importado conocido (primera generación de transmisión local a partir de un caso importado).	citoadherencia	Propensión de los eritrocitos infectados por parásitos palúdicos a adherirse al endotelio de la microvasculatura de las vísceras del huésped.
caso presuntivo	Caso sospechoso de ser paludismo que no se ha confirmado mediante una prueba de diagnóstico.	clasificación etaria de las larvas de mosquito	Clasificación de las larvas de mosquito según el estadio de desarrollo: 1, 2, 3 y 4.
caso sospechoso de paludismo	Afección que un profesional de salud sospecha que es debida al paludismo, generalmente porque existe fiebre con o sin otros síntomas.	clasificación etaria de los mosquitos	Clasificación de los mosquitos hembra según la edad fisiológica (número de ciclos
caso, adquirido localmente	Caso de paludismo contraído localmente y transmitido por mosquitos.		

hembra adultos	gonotróficos) o simplemente como hembras nulíparas o del grado de paridad que corresponda.		<i>Anopheles</i> en relación con el número de refugios o huéspedes especificados (por ejemplo, por habitación, por trampa o por persona), o con un período determinado (por ejemplo, durante la noche o por hora), indicando el método de recolección.
cobertura	Término genérico que designa la parte de la población de una zona determinada que es receptora de una intervención concreta.		
cobertura, universal	Acceso a y uso de intervenciones apropiadas por toda la población a riesgo de malaria.	densidad parasitaria	Número de parásitos asexuados por unidad de volumen de sangre o por número de eritrocitos.
combinación de dosis fijas	Combinación en la que dos antipalúdicos se formulan juntos en una misma presentación (comprimido, cápsula, polvo, suspensión o gránulo).	densidad parasitaria, baja	Presencia de parásitos Plasmodium en sangre a una densidad parasitaria por debajo de 100 parásitos/μl.
competencia vectorial	En malaria, es la capacidad del mosquito de dar sustento al desarrollo del plasmodio tras la formación del cigoto y del ooquiste, y el desarrollo y la liberación de esporozoítos que migran a las glándulas salivales, lo que permite la transmisión de esporozoítos viables cuando el mosquito hembra infeccioso se alimenta de nuevo.	desarrollo preeritrocítico	Desarrollo de los parásitos palúdicos desde el momento en el que penetran en el huésped e invaden los hepatocitos hasta que los esquizontes hepáticos se rompen.
conglomerado	Acumulación espacial, temporal o temporoespacial de eventos o enfermedades relativamente infrecuentes en número que se considera más elevado del que cabría prever por azar.	detección de casos	Una de las actividades de las operaciones de vigilancia, consistente en buscar los casos de paludismo en una comunidad.
contagioso	Capaz de transmitir la infección; se aplica generalmente a los huéspedes humanos.	detección de casos, activa (búsqueda activa)	Detección de casos de paludismo por parte de personal de salud en los ámbitos comunitario y familiar, y a veces en grupos de población considerados de alto riesgo. Puede consistir en el tamizaje basado en la presencia de fiebre y seguido de un examen parasitológico de todos los pacientes febriles, o en un examen parasitológico de la población de interés sin tamizaje previo basado en la presencia de fiebre.
control de vectores	Medidas de cualquier tipo contra los mosquitos transmisores del paludismo, orientadas a limitar su capacidad de transmitir la enfermedad.	detección de casos, pasiva (búsqueda pasiva)	Detección de casos de paludismo entre los pacientes que por iniciativa propia acuden a los servicios de atención de salud para ser diagnosticados y tratados, en general por una afección febril.
control del paludismo	Descenso de la incidencia, la prevalencia, la morbilidad o la mortalidad de la enfermedad hasta un nivel localmente aceptable como consecuencia de actividades intencionadas. Se requieren intervenciones continuas para mantener el control.	diagnóstico	Proceso por el que se determina la causa de una afección (por ejemplo, un episodio febril) y que comprende la evaluación clínica y las pruebas de diagnóstico.
cura radical	Eliminación de la fase eritrocítica y la fase hepática latente de la infección en los casos de paludismo por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> , lo cual previene las recaídas.	diagnóstico masivo y administración focalizada de medicamentos	Realización de pruebas de diagnóstico en una población y tratamiento de los grupos de individuos o los hogares completos en los que se detecten una o más infecciones.
cura/curación	Eliminación, en una persona infectada, de todos los parásitos palúdicos causantes de la infección.	diagnóstico masivo y tratamiento	Realización de pruebas de diagnóstico en una población entera y dispensación de tratamiento a las personas con una prueba positiva.
curación, tasa de	Porcentaje de personas tratadas cuya infección se cura.	diagnóstico molecular	Utilización de pruebas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos para detectar la presencia de parásitos palúdicos.
densidad anofelina	Número de mosquitos hembra del género		

diagnóstico parasitológico	Diagnóstico del paludismo mediante la detección de parásitos palúdicos o de antígenos o genes específicos de los plasmodios en la sangre de una persona infectada.		intencionadas. Se requieren medidas continuas para prevenir el restablecimiento de la transmisión.
diagnóstico, de paludismo	Utilización de una prueba de diagnóstico del paludismo para determinar si una persona padece una infección palúdica.	encuesta malariométrica	Encuesta llevada a cabo en una muestra representativa de unos determinados grupos etarios para estimar la prevalencia del paludismo y la cobertura de las intervenciones.
diapausa	Estado de suspensión de procesos vitales o interrupción transitoria del desarrollo de mosquitos inmaduros.	endofagia	Tendencia de los mosquitos a alimentarse de sangre en interiores.
discordancia (o disociación) gonotrófica	Mosquitos hembra que ingieren sangre más de una vez por cada ciclo gonotrófico.	endofilia	Tendencia de los mosquitos a reposar en interiores.
dosis	Cantidad de un medicamento que debe administrarse cada vez o en un período determinado.	epidemia	Aparición, en un lugar y un momento determinados, de un número de casos de paludismo muy superior al previsto.
dosis de carga	Una o varias dosis que se pueden administrar al comienzo del tratamiento con el propósito de alcanzar rápidamente la concentración deseada.	erradicación del paludismo	Reducción permanente a cero de la incidencia mundial de la infección causada por parásitos del paludismo humano como consecuencia de actividades intencionadas. Una vez lograda la erradicación ya no se necesitan más intervenciones.
dosis de insecticida	Cantidad de principio activo del insecticida aplicado por unidad de superficie tratada (mg/m ²) en el rociado residual intradomiciliario y en el tratamiento de mosquiteros, o por unidad de volumen (mg/m ³) en la nebulización y por unidad de área de aplicación (g/ha o mg/m ²) o volumen de agua (mg/L) para el uso de larvicidas.	especificidad (de una prueba)	Se mide como la proporción de personas sin infección palúdica en las que el resultado de la prueba es negativo (verdaderos negativos).
dosis discriminante de insecticida, dosis diagnóstica de la resistencia	Cantidad de un insecticida (expresada generalmente como la concentración por un período de exposición estandarizado) que, en una muestra de mosquitos que incluye individuos resistentes, permite distinguir los fenotipos sensibles de los resistentes y determina sus proporciones respectivas.	especies invasoras	Especies no nativas que se establecen en un nuevo ecosistema y causan, o tiene el potencial de causar, daño al medio ambiente, a la economía y a la salud humana
edad fisiológica	Edad del mosquito hembra adulto expresada en función del número de ciclos gonotróficos completados: nulípara, primípara, secundípara, terciópara, etc.	esporozoíto	Fase o forma evolutiva móvil del parásito palúdico que es inoculada por un mosquito anófeles hembra en el momento de alimentarse y puede causar una infección.
eficacia del medicamento	Capacidad de un antipalúdico de lograr el objetivo terapéutico cuando se administra en la dosis recomendada, la cual se tolera bien y tiene una toxicidad mínima.	esquizonte	Fase o forma evolutiva del parásito palúdico presente en los hepatocitos (esquizonte hepático) o los eritrocitos (esquizonte eritrocítico) del huésped, y en la que se está produciendo la división nuclear por esquizogonia, por lo que tiene más de un núcleo.
eliminación del paludismo	Interrupción de la transmisión local (reducción de la incidencia de casos autóctonos a cero) de un determinado parásito palúdico en una zona geográfica definida como consecuencia de actividades	estivación	Proceso en el que mosquitos que se encuentran en una o varias fases del desarrollo (huevos, larvas, pupas, adultos) sobreviven por medio de modificaciones fisiológicas y de comportamiento durante los períodos de sequía o de altas temperaturas.
		estratificación del	Clasificación de las zonas geográficas o las

paludismo	localidades según determinantes epidemiológicos, ecológicos, sociales y económicos para orientar las intervenciones relacionadas con el paludismo.		<ul style="list-style-type: none"> • 0-11 meses • 12-23 meses • 2-4 años • 5-9 años • 10-14 años • 15-19 años • ≥ 20 años
estratificación del riesgo de paludismo	Clasificación de las zonas geográficas o las localidades según los factores determinantes de la receptividad y la vulnerabilidad para la transmisión del paludismo.		
evento adverso	Cualquier evento médico perjudicial en una persona que ha estado expuesta a un producto biológico o químico, aunque no guarde relación causal con dicho producto.	hibernación	Proceso en el que mosquitos que se hallan en una o varias fases del ciclo vital (huevos, larvas, pupas y adultos) sobreviven por medio de modificaciones fisiológicas o de comportamiento durante los períodos fríos.
evento adverso grave	Cualquier evento médico perjudicial en una persona que ha estado expuesta a un producto biológico o químico, aunque no guarde relación causal con el producto, y que produzca la muerte o sea potencialmente mortal, dé lugar a una hospitalización o a la prolongación de esta, o produzca una incapacidad o una discapacidad importante.	hiperparasitemia	Alta densidad de parásitos en la sangre, lo cual eleva el riesgo de que el estado del paciente se deteriore y evolucione a paludismo grave.
exofagia	Tendencia de los mosquitos a alimentarse en el exterior.	hipozoíto	<i>Forma hepática persistente de los parásitos palúdicos P. vivax y P. ovale que permanece latente en los hepatocitos del huésped entre 3 semanas y 1 año (excepcionalmente incluso más) antes de activarse y evolucionar a la forma de esquizonte preeritrocítico, lo cual a su vez desencadena una fase hemática de la infección (recaída).</i>
exofilia	Tendencia de los mosquitos a reposar en el exterior.	hogar	El ecosistema, que comprende las personas y los animales que ocupan una misma casa y los vectores acompañantes.
falla terapéutica	Incapacidad de eliminar la parasitemia palúdica o prevenir una recrudescencia tras la administración de un antipalúdico, con independencia de que los síntomas clínicos desaparezcan.	importación, riesgo de	Probabilidad de entrada de personas infectadas o de mosquitos <i>anófeles</i> infecciosos.
farmacorresistencia	Capacidad de una cepa parasitaria de sobrevivir, multiplicarse o ambas cosas pese a haber absorbido un medicamento administrado en dosis iguales o superiores a las recomendadas habitualmente.	importación, tasa de	Número de infecciones palúdicas que llegan a una zona procedentes de otra, sea a través de individuos infectados o a través de mosquitos <i>Anopheles spp.</i>
foco de paludismo	Zona definida y circunscrita situada en un área que es o ha sido palúdica y en la que se dan los factores epidemiológicos y ecológicos necesarios para la transmisión del paludismo.	incidencia de paludismo	Número de casos nuevos de paludismo diagnosticados durante un período definido en una población determinada.
gametocito	Fase o forma evolutiva sexuada de los parásitos palúdicos que puede infectar a los mosquitos anófeles cuando estos la ingieren durante una ingesta de sangre.	incubación, período de	e Período comprendido entre la inoculación de parásitos palúdicos y la aparición de manifestaciones clínicas.
grupo etario	Subgrupo de una población clasificada según la edad. Por lo general se recomienda establecer los subgrupos siguientes:	índice anual de exámenes de sangre	Número de personas a las que se ha realizado una prueba parasitológica de detección del paludismo por unidad de población y año.
		índice de antropofilia	Proporción de anofelinos hembras que se alimentaron de sangre humana.
		índice de densidad parasitaria	Densidad media de parásitos en las láminas examinadas cuyo examen ha resultado

	positivo en una muestra de la población; se calcula como la media geométrica de los recuentos individuales de la densidad parasitaria.		<i>Plasmodium</i> de un humano que entran en fase de desarrollo hasta que el mosquito tiene esporozoítos infecciosos en sus glándulas salivales («infectividad hacia los mosquitos»).
índice de láminas positivas	Proporción de láminas de sangre que resultan positivas para <i>Plasmodium</i> de entre todas las láminas examinadas.		Producto químico (natural o sintético) que mata insectos. Los ovicidas matan los huevos, los larvicidas matan las larvas, los pupicidas matan las pupas y los adulticidas matan los mosquitos adultos. Los insecticidas de efecto residual permanecen activos durante mucho tiempo.
índice de preferencia trófica	Proporción de anofelinos hembras que ingieren sangre de la especie y/o individuo huésped de interés. Person or animal in which <i>Plasmodium</i> species live and multiply, such that they can be transmitted to a susceptible host.	insecticida	Insecticida que cuando se aplica de manera adecuada sobre una superficie, mantiene el efecto insecticida durante un tiempo considerable, ya sea por contacto o por acción fumigante.
índice de pruebas de diagnóstico rápido positivas	Proporción de resultados positivos respecto a la totalidad de las pruebas de diagnóstico rápido realizadas.	insecticida con efecto residual	Insecticida que ejerce una acción tóxica sobre los mosquitos cuando estos reposan sobre una superficie tratada; el insecticida se absorbe a través de los tarsos (extremos de las patas).
índice esporozoítico	Porcentaje de anofelinos hembra que presentan esporozoítos en las glándulas salivales.	insecticida de contacto	Insecticida que actúa a través de la liberación de gas a partir de una sustancia volátil.
índice gametocítico	Porcentaje de personas de una población definida en las que se han detectado formas sexuales de parásitos palúdicos.	insecticida fumigante	Espacio dentro de cualquier refugio susceptible de ser utilizado por seres humanos o animales y donde los mosquitos puedan alimentarse o reposar.
índice ooquistico	Porcentaje de anofelinos hembra cuyo intestino medio contiene ooquistes.	interior(es)	Estudio de los factores ambientales, humanos y entomológicos que determinan la incidencia o la prevalencia de la infección o la enfermedad.
infección crónica	Presencia prolongada de una parasitemia que no está causando una afección aguda o manifiesta, pero que podría transmitirse.	investigación epidemiológica	Sustancia utilizada para matar a las larvas de mosquitos.
infección mixta	Infección palúdica debida a más de una especie del género <i>Plasmodium</i> .	larvicida	Lugar elegido para el muestreo periódico de la población de mosquitos de una localidad, para diversos fines.
infección palúdica	Presencia de parásitos del género <i>Plasmodium</i> en la sangre o los tejidos, confirmada mediante pruebas de diagnóstico.	lugar de captura	Manejo de los entornos acuáticos (masas de agua) que son potenciales hábitats de larvas de mosquitos, con objeto de impedir que se complete el desarrollo de las formas inmaduras.
infección submicroscópica	Infección palúdica con una baja densidad de formas hemáticas que no son detectadas por microscopía convencional.	manejo de fuentes de larvas (criaderos)	Toma de decisiones racional para un uso óptimo de los recursos destinados al control de los vectores.
infeccioso	Capaz de causar la infección; se aplica generalmente a los parásitos (por ejemplo, a los gametocitos y los esporozoítos) o al vector (mosquito).	manejo integrado de vectores	Fármaco que mata los esquizontes, ya sea en el hígado o en la sangre.
infectividad	Capacidad de los esporozoítos de una cepa específica de <i>Plasmodium</i> de ser inyectados por mosquitos <i>Anopheles</i> en humanos susceptibles y desarrollarse a través de la fase hepática hasta infectar los eritrocitos («infectividad hacia los humanos») y capacidad de los mosquitos <i>Anopheles</i> competentes de ingerir gametocitos de	Medicamento esquizonticida	

Medicamento gametocitocida	Fármaco que mata los gametocitos masculinos o femeninos y con ello impide que infecten a un mosquito.	nivel de endemicidad	Grado de transmisión del paludismo en una zona.
merozoíto	Forma extracelular del parásito que se libera en el plasma del huésped cuando un esquizonte hepático o eritrocítico se rompe; los merozoítos pueden entonces invadir los eritrocitos.	número reproductivo básico	Número de casos secundarios que una sola infección (caso índice) generaría en una población completamente susceptible. Se representa por R_0 .
mezcla insecticida	Producto insecticida compuesto por dos o más principios activos mezclados en una sola formulación de modo que, al aplicarla, el mosquito entre en contacto con ambos ingredientes simultáneamente.	oocineto	Fase o forma evolutiva móvil del parásito palúdico posterior a la fecundación del macrogameto y anterior a la formación del ooquiste.
monoterapia	Tratamiento del paludismo mediante un solo principio activo o una combinación sinérgica de dos compuestos con mecanismos de acción relacionados.	ooquiste	Fase o forma evolutiva del parásito palúdico que deriva del oocineto; se desarrolla en la pared externa del intestino medio del mosquito hembra.
mosaico de insecticida	Estrategia para mitigar la resistencia, basada en la aplicación de insecticidas con mecanismos de acción distintos en diferentes zonas de un área bajo cobertura de la intervención (por lo general siguiendo un patrón de cuadrícula), de modo que una parte de las poblaciones de mosquitos esté expuesta a un insecticida y otra parte, a otro.	paludismo cerebral	Paludismo grave por <i>P. falciparum</i> con alteración de la conciencia (< 11 puntos en la escala de coma de Glasgow y < 3 puntos en la escala de coma de Blantyre) que persiste durante más de una hora tras una convulsión.
mosquitero tratado con insecticida	Mosquitero que repele, incapacita o mata a los mosquitos que entran en contacto con el insecticida presente en el material de la malla. Entre los mosquiteros tratados con insecticidas se incluyen aquellos que requieren que se repita el tratamiento (a menudo se les denomina mosquiteros convencionales) y lo que son «de larga duración» (véase la definición de «mosquitero tratado con insecticida de larga duración»).	paludismo grave por <i>P. falciparum</i>	Paludismo agudo por <i>P. falciparum</i> con signos de enfermedad grave o manifestaciones de disfunción de órganos vitales.
mosquitero tratado con insecticida de larga duración	Mosquitero tratado de fábrica que lleva un insecticida incorporado en sus fibras o fijado en torno a ellas. Debe conservar su efectividad biológica durante al menos 20 lavadas estandarizadas de la OMS en condiciones de laboratorio y durante 3 años de uso recomendado sobre el terreno.	paludismo sin complicaciones	Parasitemia palúdica sintomática sin signos de gravedad ni manifestaciones de disfunción orgánica.
mosquitos <i>anófeles</i> infecciosos	Mosquitos hembra del género <i>Anopheles</i> cuyas glándulas salivales contienen esporozoítos.	paludismo transfronterizo	Transmisión del paludismo asociada con el movimiento de personas o mosquitos a través de las fronteras.
mosquitos <i>anófeles</i> infectados	Mosquitos hembra del género <i>Anopheles</i> cuyo organismo contiene parásitos palúdicos detectables.	paludismo, reintroducción	La reintroducción de la malaria es la ocurrencia de casos introducidos (casos de transmisión local de primera generación que están epidemiológicamente vinculados a un caso importado confirmado) en un país o área donde la enfermedad había sido previamente eliminada.
		parasitemia	Presencia de parásitos en la sangre.
		parasitemia asintomática	Presencia de parásitos asexuados en la sangre sin síntomas de la enfermedad.
		período de latencia	En las infecciones por <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> , período comprendido entre la primoinfección y las recaídas subsecuentes. Es una fase asintomática; no hay parásitos en el torrente sanguíneo, pero sí en los hepatocitos.
		período patente	Período durante el cual la parasitemia

	palúdica es detectable.		enfermedad o de prevención de esta; cuando se trata del uso de medicamentos, se denomina por lo general «quimioprofilaxis».
período prepatente	Período comprendido entre la inoculación de los parásitos y la primera aparición de parasitemia.		
pigmento palúdico (hemozoína)	Material granular de color marrón negruzco producido por los parásitos palúdicos como subproducto de la digestión de la hemoglobina. Se observa en los trofozoítos y esquizontes maduros. También puede ser fagocitado por los monocitos, los macrófagos y los neutrófilos polimorfonucleares.	profilaxis causal	Prevención completa de la infección eritrocítica mediante la destrucción de las formas preeritrocíticas del parásito.
<i>Plasmodium</i>	Género de protozoos hemoparásitos de los vertebrados al que pertenecen los agentes causales del paludismo. <i>P. falciparum</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> y <i>P. vivax</i> causan paludismo en el ser humano. En las zonas de selva tropical pueden darse casos de infección humana por <i>P. knowlesi</i> , parásito responsable del paludismo de los monos, y muy ocasionalmente por otras especies causantes de paludismo en simios.	prueba de diagnóstico rápido	Prueba realizada mediante un dispositivo inmunocromatográfico de flujo lateral para la detección rápida de antígenos del parásito palúdico.
		prueba de diagnóstico rápido combinada	Prueba de diagnóstico rápido del paludismo que puede detectar varias especies de parásitos palúdicos.
		quimioprevención del paludismo estacional	Administración intermitente de ciclos completos de tratamiento con un antipalúdico durante la estación del paludismo para prevenir la enfermedad. El objetivo es mantener unas concentraciones terapéuticas del antipalúdico en la sangre durante todo el período de mayor riesgo de contraer el paludismo.
		quimioprofilaxis	Administración de un medicamento a intervalos predeterminados para prevenir la aparición de una infección o la progresión de esta a una enfermedad manifiesta.
población en riesgo	Población que vive en una zona geográfica en la que han aparecido casos de paludismo adquiridos localmente en los tres últimos años.	quimioterapia preventiva	Uso de medicamentos, en monoterapia o combinados, para prevenir las infecciones palúdicas y sus consecuencias.
población, destinataria	Unidad de implementación seleccionada para servicios o actividades (por ejemplo, prevención, tratamiento).	reacción adversa a un medicamento	Respuesta a un medicamento que es perjudicial y no deseada, y aparece con dosis utilizadas normalmente en el ser humano.
potencial paludógeno	El riesgo potencial de transmisión de malaria en un área concreta que surge de la combinación de la receptividad, la tasa de importación de parásitos de malaria y la infectividad en dicha área.	recaída	Recurrencia de una parasitemia de formas asexuadas en infecciones debidas a <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> , surgida a partir de los hipnozoítos.
precalificación	Proceso orientado a garantizar que los productos de salud son seguros, adecuados y ajustados a unos criterios de calidad estrictos para su adquisición internacional.	recaída, caso	Caso de paludismo atribuido a la activación de hipnozoítos procedentes de una infección por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> contraída con anterioridad.
presión de selección	Fuerza de un agente externo que confiere una supervivencia preferencial; son ejemplos de ello la presión de los antipalúdicos sobre los parásitos causantes del paludismo y la de los insecticidas sobre los mosquitos del género <i>Anopheles</i> .	receptividad	Grado en que un ecosistema permite la transmisión del paludismo.
prevalencia del paludismo (prevalencia parasitaria)	Proporción de una población determinada que presenta infección palúdica en un momento dado.	reconocimiento geográfico	Elaboración de censos y mapas para determinar la distribución de la población humana y otras características relacionadas con la transmisión del paludismo con miras a orientar las intervenciones.
profilaxis	Todo método de protección frente a una	recrudescencia	Reaparición de una parasitemia de formas

	asexuadas después de un tratamiento antipalúdico, debido a la eliminación incompleta de formas eritrocíticas asexuadas con el mismo o los mismos genotipos que causaron la enfermedad original.	a insecticidas	mecanismo que también confiere resistencia a otro insecticida, incluso sin que la población de insectos haya sido seleccionada por exposición a este último.
recurrencia	Reaparición de una parasitemia de formas asexuadas después de un tratamiento, debido a una recrudescencia, a una recaída (solo en las infecciones por <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>) o a una infección nueva.	riesgo de reintroducción	Riesgo de que el paludismo endémico se restablezca en una zona determinada tras su eliminación.
régimen de dosificación (o régimen de tratamiento)	Forma farmacéutica, vía de administración, dosis, intervalo entre las dosis y duración del tratamiento prescrito para un medicamento.	rociable	En el contexto de los programas de control de los vectores palúdicos, se dice de toda unidad (casa u otra vivienda, habitación, refugio, estructura, superficie) que es apta para el rociamiento o necesita ser rociada.
régimen de dosis única	Administración de un medicamento en una sola dosis para lograr un objetivo terapéutico.	rociado de casas	Aplicación de insecticida líquido sobre determinadas superficies (por lo general interiores) de los edificios.
registro nacional de casos de paludismo	Base de datos centralizada que contiene la información individual de todos los casos de paludismo registrados en un país.	rociado residual	Rociado de los techos y paredes interiores de las viviendas con un insecticida de efecto residual para matar o repeler a los mosquitos vectores del paludismo endofílicos.
registro nacional de focos	Base de datos centralizada de todos los focos de infección palúdica del país que contiene datos de interés sobre la geografía física, los parásitos, los huéspedes y los vectores de cada foco.	rociado residual intradomiciliario	Procedimiento y estrategia operativos para el control de los vectores palúdicos que consiste en rociar las superficies interiores de las viviendas con insecticidas de efecto residual para matar o repeler a los mosquitos endófilos.
reinfección	Infección nueva que aparece después de una primoinfección; puede distinguirse de una recrudescencia por el genotipo del parásito, que en muchos casos (pero no siempre) es distinto al del parásito responsable de la infección inicial.	rociado, ciclo de	Repetición de las operaciones de rociado a intervalos regulares; es frecuente designarlo según el intervalo entre repeticiones (por ejemplo, un ciclo de rociamiento de 6 meses es aquel en el que se repite el rociamiento cada 6 meses).
repelente	Toda sustancia que repele los mosquitos, en particular las sustancias que los disuaden de posarse sobre la piel del huésped (repelentes tópicos) o de entrar en una zona o una habitación (repelente de área, repelente espacial, excito repelente).	rociado, focal	Cobertura del rociado mediante rociado residual intradomiciliario o nebulización de casas o hábitats en una zona geográfica limitada.
reservorio de la infección	Toda persona o animal en el que los plasmodios viven y se multiplican, de modo que pueden transmitirse a un huésped susceptible.	rociado, frecuencia de	Número de aplicaciones regulares de insecticida por casa y año, generalmente por medio de un rociado residual intradomiciliario.
resistencia	Véase resistencia a los insecticidas.	rociado, ronda de	Rociado de todas las estructuras rociables de una zona incluida en un programa de rociado residual intradomiciliario durante un período determinado.
resistencia a los insecticidas	Propiedad de los mosquitos de sobrevivir a la exposición a una dosis estándar de insecticida; puede ser el resultado de una adaptación fisiológica o de comportamiento.	rociados, intervalo entre	Tiempo transcurrido entre aplicaciones sucesivas de insecticida.
resistencia cruzada	Resistencia a un insecticida basada en un	rotación de insecticidas	Estrategia basada en aplicaciones secuenciales de insecticidas con

	mecanismos de acción distintos para atenuar el desarrollo de resistencia o para demorar su aparición.		sobre huésped humano).
seguridad de un medicamento	Características de un medicamento que refleja su potencial de causar daño, incluyendo los riesgos importantes identificados de un medicamento y los riesgos potenciales.	tiempo de eliminación del parásito	Tiempo transcurrido entre la primera administración del medicamento y el primer examen microscópico en el que no se detectan parásitos en la sangre.
sensibilidad (de una prueba)	Se mide como la proporción de personas con infección palúdica en las que el resultado de la prueba es positivo (verdaderos positivos).	tolerancia	Respuesta de un huésped (ser humano o mosquito) inferior a la prevista, a una cantidad determinada de infección, de tóxico o de fármaco.
susceptibilidad vectorial	Medida en que una población de mosquitos es susceptible (es decir, no resistente) a los insecticidas.	tolerancia a los insecticidas	Susceptibilidad a los insecticidas inferior a la media, pero que no se hereda como resistencia.
tamizaje	Identificación de los grupos de riesgo en los que pueden ser necesarias otras intervenciones, como pruebas de diagnóstico, tratamiento o servicios preventivos.	trampa para mosquitos	Dispositivo diseñado para capturar mosquitos con o sin componentes atrayentes (luz, CO ₂ , cebos vivos, aspiración).
tamizaje masivo	Evaluación de los factores de riesgo de infección palúdica en toda la población para identificar subgrupos en los que se precisen intervenciones, como pruebas de diagnóstico, tratamiento o servicios preventivos.	transmisión estable	Tipo epidemiológico de transmisión del paludismo caracterizado por una distribución constante de la prevalencia, con pocas variaciones de un año a otro salvo que se produzca una rápida ampliación de las intervenciones de lucha antipalúdica o cambios ambientales excepcionales que afecten a la transmisión.
tamizaje masivo, diagnóstico y tratamiento	Tamizaje de toda una población para detectar los factores de riesgo, realización de pruebas de diagnóstico en las personas expuestas al riesgo, y tratamiento de las que tengan una prueba positiva.	transmisión estacional	Transmisión que se produce solo durante unos meses y el resto del año disminuye mucho.
tamizaje reactivo focalizado (búsqueda reactiva), diagnóstico, tratamiento o administración de medicamentos	Se dice del tamizaje, las pruebas diagnósticas, el tratamiento o la administración de medicamentos que se realizan en un subgrupo de una población o en un área determinada en respuesta a la detección de una persona infectada.	transmisión inestable	Tipo epidemiológico de transmisión del paludismo caracterizado por grandes variaciones de la distribución de la incidencia de un año a otro.
tasa de inoculación entomológica	Número de picaduras infecciosas recibidas por persona en una unidad de tiempo determinada, en una población humana.	transmisión perenne	Transmisión que se produce durante todo el año sin grandes variaciones de la intensidad.
tasa de mortalidad por paludismo	Número de muertes por paludismo por unidad de población durante un período determinado.	transmisión residual	Persistencia de transmisión de malaria en seguimiento a la implementación en tiempo y espacio de un programa ampliamente efectivo de malaria.
tasa de picadura	Número promedio de picaduras de mosquito en un huésped por unidad de tiempo, expresado en función de la especie del huésped y la especie de mosquito (por lo general se mide mediante captura al posarse	transmisión, estación de	Período del año durante el cual se producen la mayoría de las infecciones palúdicas transmitidas por mosquitos.
		transmisión, intensidad de la	Frecuencia con la cual las personas que viven en una zona son picadas por mosquitos anófeles portadores de esporozoítos del paludismo humano.
		transmisión, interrupción de la	Cese de la transmisión del paludismo por mosquitos en una zona geográfica a consecuencia de la aplicación de medidas

	antipalúdicas.		completa. Se aplica solo a las infecciones debidas a <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> y consiste en el uso de fármacos que destruyen las formas hemáticas y hepáticas del parásito.
transmisión, restablecimiento de la	Reaparición de una incidencia cuantificable de paludismo autóctono debido a ciclos repetidos de infecciones transmitidas por mosquitos en una zona en la que la transmisión se había interrumpido.	tratamiento supervisado	Tratamiento administrado bajo la observación directa de un profesional de salud.
tratamiento combinado	Combinación de dos o más clases de antipalúdicos con mecanismos de acción diferentes.	trofozoíto	Fase o forma evolutiva del parásito palúdico que crece en el interior de los eritrocitos del huésped desde el estadio de anillo hasta el momento inmediatamente anterior a la división nuclear. Los trofozoítos contienen pigmento palúdico visible por microscopia.
tratamiento combinado basado en la artemisinina	Combinación de un derivado de la artemisinina con otro antipalúdico de acción más prolongada y distinto mecanismo de acción.	vector	En el paludismo, hembra adulta de cualquier especie de mosquito en cuyo organismo tiene lugar el ciclo sexual de parásitos del género <i>Plasmodium</i> (lo que hace del mosquito el huésped definitivo del parásito) hasta la fase de esporozoíto infeccioso (finalización del desarrollo extrínseco), listo para ser transmitido cuando el mosquito pique a un huésped vertebrado.
tratamiento contra las recaídas	Tratamiento antipalúdico concebido para matar a los hipnozoítos y prevenir así las recaídas o las primoinfecciones tardías por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> .	vector principal	Especie del género <i>Anopheles</i> que es la principal responsable de la transmisión del paludismo en una circunstancia cualquiera.
tratamiento de primera línea	Tratamiento recomendado en las directrices terapéuticas nacionales como medicamento de elección para tratar el paludismo.	vector secundario	Especie del género <i>Anopheles</i> cuyo papel en la transmisión se considera menos importante que el del vector principal; los vectores secundarios son capaces de mantener la transmisión del paludismo en un nivel reducido.
tratamiento de segunda línea	Tratamiento utilizado después del fracaso del tratamiento de primera línea o en pacientes con alergia o intolerancia a este.	vigilancia	Recopilación continua y sistemática, análisis e interpretación de datos sobre enfermedades y uso de esta información en la planificación, aplicación y evaluación del ejercicio de la salud pública.
tratamiento presuntivo	Administración de uno o varios antipalúdicos a personas en las que se sospecha una infección palúdica sin haber realizado pruebas de diagnóstico o antes de disponer de los resultados de los exámenes hemáticos.	vigilancia entomológica	La recopilación, análisis e interpretación periódicos y sistemáticos de datos entomológicos para la evaluación de riesgos, la planificación, la ejecución, el seguimiento y la evaluación de las intervenciones de control de vectores.
tratamiento preventivo	Administración intermitente de un curso terapéutico completo de un antimalárico solo o en combinación para prevenir la enfermedad por malaria al mantener niveles terapéuticos de las drogas en la circulación sanguínea durante los períodos de mayor riesgo.	vigilancia pos eliminación	Función de los servicios de salud pública orientada a prevenir la reintroducción del paludismo. Consiste en observar atentamente la posible aparición de paludismo en las zonas receptoras y aplicar las medidas necesarias para prevenir el restablecimiento de la transmisión.
tratamiento preventivo intermitente en el embarazo	Ciclo completo de tratamiento con antipalúdicos que se administra a las embarazadas cuando acuden a las consultas prenatales sistemáticas, estén o no infectadas de paludismo.		
tratamiento preventivo intermitente en lactantes	Ciclo completo de tratamiento con sulfadoxina-pirimetamina que se administra a los lactantes junto con las inmunizaciones DTP2/Penta 2, DTP3/Penta 3 y la de sarampión, estén o no infectados de paludismo.		
tratamiento radical	Tratamiento para lograr la curación		

vivienda experimental	Son viviendas simuladas utilizadas para realizar investigaciones sobre vectores, que cuentan con trampas en las entradas y salidas para capturarlos mientras salen o		entran, estudiar sus hábitos hematofágicos intradomiciliarios (cuando el huésped está presente), además de su sobrevivencia y mortalidad, por día o por noche.
-----------------------	--	--	--

10. CONTRIBUYENTES E INTERESES

La OMS quisiera agradecer a la Fundación MAGIC Evidence Ecosystem Foundation su apoyo en el proceso de publicación a través de la MAGICapp: Olav Vandvik, Arnav Agarwal, Linn Brandt, Lyubov Lytvyn, Stijn Van de Velde, Ying Wang, Linan Zeng y Dena Zeraatkar.

Las *Directrices de la OMS sobre la malaria* unificadas, elaboradas por el Programa Mundial sobre Malaria, de la OMS, contaron con el apoyo de múltiples donantes, entre los que se encuentran la Fundación Bill y Melinda Gates, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional y el Gobierno de España.

Financiamiento

10.1 Directrices para control de vectores de la malaria

Se describe a continuación la constitución del Grupo de Elaboración de Directrices, el Grupo de Orientación sobre Directrices y el Grupo de Revisión Externa para las recomendaciones redactadas en el 2019 y en el 2021. Se indican también los miembros del equipo de elaboración y gestión de revisiones sistemáticas y el subgrupo de análisis de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), así como el metodólogo de las directrices. Se presenta la composición final de estos grupos en la fecha de finalización de las directrices.

Miembros del Grupo de Elaboración de Directrices (2019)

El Grupo de Expertos Técnicos sobre Control de Vectores de la Malaria, de la OMS, actuó como Grupo de Elaboración de Directrices y estuvo formado por:

- Dra. Constance Bart-Plange, Consultora independiente sobre malaria, Accra (Ghana);
- Profesor Marc Coosemans, Departamento de Parasitología, Instituto Príncipe Leopoldo de Medicina Tropical, Amberes (Bélgica);
- Dra. Camila Pinto Damasceno, Fundación Oswaldo Cruz FIOCRUZ, Rio de Janeiro (Brasil);
- Dra. Marcy Erskine, Funcionaria Superior de Sanidad (Malaria), Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja, Ginebra (Suiza);
- Dra. Josiane Etang, Organización de coordinación para el control de las endemias en África central, Yaoundé (Camerún);
- Dr. John Gimnig (Presidente), Rama de Entomología, División de Enfermedades Parasitarias y Malaria, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta (Estados Unidos de América);
- Dr. Jeffrey Hii, Consorcio de la Malaria, Facultad de Medicina Tropical, Universidad Mahidol, Bangkok (Tailandia);
- Dr. Zhou Hong-Ning, Oficina Conjunta de Prevención y Control de Malaria/Dengue Instituto Yunnan de

Enfermedades Parasitarias, Shanghái (República Popular China);

- Dr. Hmooda Toto Kafy, Gerente del Departamento de Manejo Integrado de Vectores y Gerente Adjunto del Programa Nacional de Control de la Malaria, Ministerio de Salud Federal, Jartum (Sudán);
- Profesor Jonathan Lines, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres (Reino Unido);
- Dr. Stephen Magesa, Especialista Técnico, Proyecto AIRS de Tanzania, Abt Associates Inc., Mwanza (República Unida de Tanzania);
- Dra. Eunice Misiani, Malaria y Otras Enfermedades Transmitidas por Vectores, Departamento Nacional de Salud, Pretoria (Sudáfrica);
- Dr. Rajander Singh Sharma, Centro de Entomología Médica y Control de Vectores, Centro Nacional de Control de Enfermedades, Ministerio de Salud y Bienestar Familiar, Delhi (India).

Miembros del Grupo de Orientación sobre Directrices (2019)

- Dr. Rabindra Abeyasinghe, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Manila (Filipinas);
- Dra. Birkinesh Ameneshewa, Oficina Regional de la OMS para África, Brazzaville (Congo);
- Dra. Samira Al-Eryani, Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental, El Cairo (Egipto);
- Dr. Haroldo Bezerra, Oficina Regional de la OMS para la Región de las Américas, Washington, D.C. (Estados Unidos de América);
- Dra. Florence Fouque, Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, Ginebra (Suiza);
- Dr. Jan Kolaczinski, Programa Mundial sobre Malaria, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);

- Dra. Tessa Knox, Programa Mundial sobre Malaria, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Sra. Marion Law, Equipo de Precalificaciones para el Control de Vectores, Departamentos de Medicamentos Esenciales de Productos de Salud, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dr. Peter Olumese, Programa Mundial sobre Malaria, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Sra. Edith Patouillard, Programa Mundial sobre Malaria, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dra. Nathalie Roebbel, Departamento de Salud Pública, Medio Ambiente y Determinantes Sociales de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dr. Matt Shortus, oficina de la OMS en República Democrática Popular Lao;
- Dr. Raman Velayudhan, Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza).
- Dr. Stephen Kachur, Director, División de Malaria, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América;
- Profesor Kevin Marsh (Presidente), Director, Programa de Investigación del Fideicomiso Wellcome KEMRI, Kenya;
- Dra. Kamini Mendis, Asesora independiente sobre malaria y medicina tropical, Sri Lanka;
- Profesor Gao Qi, Profesor Principal, Instituto Jiangsu de Enfermedades Parasitarias y Universidad Suzhou, República Popular China;
- Dr. Pratap Singhasivanon, Profesor Adjunto, Departamento de Higiene Tropical, Universidad Mahidol, Tailandia;
- Dr. Larry Slutsker, Director, Malaria y Enfermedades Tropicales Desatendidas, Centro para el Control y la Eliminación de la Malaria, PATH, Estados Unidos de América;
- Dr. Richard Steketee, Director, Control y Eliminación de la Malaria, PATH, Estados Unidos de América;
- Dra. Neena Valecha, Directora, Instituto Nacional para la Investigación en la Malaria, India;
- Profesora Dyann Wirth, Profesor Richard Pearson Strong y Presidente, Departamento de Inmunología y Enfermedades Infecciosas, Escuela Harvard T. H. Chan de Salud Pública, Estados Unidos de América.

Miembros del Grupo de Revisión Externa (2019)

El Comité Consultivo sobre Políticas para la Malaria de la OMS (MPAC) actuó como Grupo de Revisión Externa, del que formaron parte:

- Profesor Ahmed Adeel, Asesor Independiente, Estados Unidos de América;
- Dra. Evelyn Ansah, Directora, Centro para la Investigación de la Malaria, Instituto de Investigación de Salud, Universidad de la Salud y Ciencias Afines, Ghana;
- Profesor Thomas Burkot, Profesor Director Tropical, Instituto Italiano de Salud y Medicina Tropical, Universidad James Cook, Australia;
- Profesor Graham Brown, Profesor Emérito, Universidad de Melbourne, Australia;
- Dr. Gabriel Carrasquilla, Director de ASIESALUD, Fundación de Santa Fe de Bogotá, Centro de Investigación en Salud, Colombia;
- Dra. Maureen Coetzee, Directora, Instituto de Investigación Wits para la Malaria, Universidad de Witwatersrand, Sudáfrica;
- Profesor Umberto d'Alessandro, Director, Unidad del Consejo de Investigación Médica, Gambia;
- Dr. Abdoulaye Djimde, Director, Unidad de Epidemiología Molecular y Farmacorresistencia, Centro de Investigación y Capacitación sobre la Malaria, Universidad de Malí, Malí;
- Profesora Azra Ghani, Profesora de Enfermedades Infecciosas, Epidemiología, Centro para el Análisis y Modelización de Brotes Epidémicos, Imperial College, Reino Unido;
- Profesor Brian Greenwood, Profesor Manson de Medicina Tropical Clínica, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido;
- Dra. Caroline Jones, Especialista en Ciencias Sociales Superior, Programa de Investigación del Fideicomiso Wellcome KEMRI, Kenya;

Miembros del equipo de elaboración y gestión de revisiones sistemáticas y del subgrupo de análisis GRADE (2019)

- Sr. Leslie Choi, Grupo de Enfermedades Infecciosas de Cochrane, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Sr. Joe Pryce, Grupo de Enfermedades Infecciosas de Cochrane, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Sra. Marty Richardson, Grupo de Enfermedades Infecciosas de Cochrane, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Dra. Vittoria Lutje, Grupo de Enfermedades Infecciosas de Cochrane, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Dra. Deirdre Walshe, Grupo de Enfermedades Infecciosas de Cochrane, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Prof. Paul Garner, Grupo de Enfermedades Infecciosas de Cochrane, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Dra. Dorothy Achu, Directora de Programa, Programa Nacional de Control de la Malaria, Yaoundé (Camerún), AFRO (mujer; conocimiento experto: perspectiva del usuario, usuaria del servicio, manejo de casos y quimioprevención);

Metodólogo de las directrices (2019)

Dr. Joseph Okebe, Metodólogo de Directrices, Equipo de control y Eliminación de Enfermedades, Unidad del Consejo de Investigación

Médica, Gambia.

Declaraciones de intereses (2019)

Los participantes en las consultas técnicas o las sesiones para la elaboración de las directrices informaron sobre sus intereses pertinentes. Tal como establecen los reglamentos de la OMS, los intereses declarados fueron evaluados por la Secretaría de la OMS, con el apoyo de la Oficina de Cumplimiento, Gestión de Riesgos y Ética, según fuera necesario. Según la opinión de la OMS estas declaraciones no constituían conflictos de intereses y los expertos considerados podían participar en las consultas sobre las directrices a condición de la revelación pública de sus intereses, tal como se llevó a cabo.

Los intereses pertinentes declarados se resumen de la siguiente manera:

El Dr. T. Burkot informó sobre varios conflictos de intereses potenciales relativos a pagos por consultoría, apoyo para investigación y apoyo no monetario, como sigue: 1) consultoría para el Intellectual Ventures Global Good Fund (IVGGF), la rama sin ánimo de lucro de Intellectual Ventures Laboratory. El trabajo se realizó entre del 2014 y marzo del 2015 a través de la Universidad James Cook; 2) consultoría para el IVGGF para una comisión de servicios en el 2017 con objeto de elaborar una estrategia de control de vectores mediante viviendas a prueba de mosquitos y métodos para clasificar los mosquitos según la edad a través de la Universidad James Cook; 3) consultoría para el Programa de Tecnología Apropriada de Salud (PATH) sin ánimo de lucro en el 2017 para respaldar las solicitudes de subvenciones para evaluar nuevas herramientas de control de vectores en África; 4) consultoría para el IVGGF entre el 2017 y febrero del 2018 para proporcionar apoyo técnico para la elaboración de directrices sobre puesta a prueba de nuevas estrategias de control de vectores, con un pago directo al Dr. Burkot; 5) consultoría para el PATH entre el 2017 y febrero del 2018 para proporcionar asesoramiento técnico para ensayos sobre el terreno de productos para viviendas a prueba de mosquitos, con pago directo al Dr. Burkot; 6) apoyo para investigación con una función de supervisión para la Universidad James Cook para la evaluación de una nueva prueba diagnóstica de la malaria entre octubre del 2015 y marzo del 2017; 7) apoyo para investigación con una función de supervisión para la Universidad James Cook para llevar a cabo un estudio serológico de la malaria en las Islas Salomón hasta junio del 2018; y 8) apoyo no monetario a Vestergaard con una función de supervisión para evaluar el impacto de los mosquiteros con insecticida en la malaria en las Islas Salomón.

La Dra. M. Coetzee informó sobre un posible conflicto de intereses relativo a un trabajo de consultoría de un familiar para AngloGold Ashanti en el 2016 para llevar a cabo estudios sobre los mosquitos y determinar la resistencia a los insecticidas con objeto de sustentar las estrategias de control de vectores por empresas mineras de extracción de oro en África.

El Profesor M. Coosemans declaró haber recibido una subvención de la Fundación Bill y Melinda Gates para estudiar el impacto de

los repelentes en la prevención de la malaria en Camboya y declaró también haber recibido de SC Johnson productos repelentes para el estudio en el trabajo realizado en el período 2012–2014. Asimismo, declaró haber recibido seis subvenciones para la evaluación de plaguicidas para salud pública de WHOPES desde el 2007, y que algunas de ellas continuaron hasta el 2018.

El Dr. J. Hii declaró haber recibido una remuneración por servicios de consultoría de la OMS y del Ministerio de Salud de Timor-Leste para un trabajo realizado en el 2017. Declaró también una subvención de SC Johnson que finalizó en el 2017 para la evaluación de transflutrina, y haber recibido ayuda para viajes y alojamiento de Bayer Crop Science para asistir a la 4.ª Reunión de Expertos en Control de Vectores de Bayer en el 2017. Informó sobre la recepción de una subvención de investigación de OMS/TDR para el estudio de la magnitud y la detección de las causas de la transmisión residual en Tailandia y Viet Nam (finalizada en el 2018), así como de un plan para el estudio del impacto de las estrategias basadas en sistemas socioecológicos y resiliencia (SESR) para el control de vectores del dengue en escuelas y comunidades próximas en Camboya, que en noviembre del 2017 estaba a la espera de la aprobación ética.

Miembros del Grupo de Elaboración de Directrices (2021)

En el siguiente cuadro se presenta información sobre los miembros del GDG de control de vectores.

- Prof. Basil Brooke, Profesor Adjunto, Universidad de Witwatersrand/Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles, Johannesburgo (Sudáfrica), AFRO (hombre; conocimiento experto: entomología, control de vectores programático, políticas);
- Prof. Ahmadali Enayati, Director, Departamento de Entomología Médica, Escuela de Salud Pública, Teherán (República Islámica de Irán), EMRO (hombre; conocimiento experto: usuario del servicio, entomología);
- Dr. Seth Irish, Entomólogo de Investigación, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta (Estados Unidos de América), AMRO (hombre; conocimiento experto: entomología, control de vectores, asociado de aplicación del programa);
- Prof. Fang Jing, Directora, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Médica de Kunming, Provincia de Yunnan (República Popular China), WPRO (mujer; conocimiento experto: salud maternoinfantil, género, equidad, ecosalud);
- Dra. Keziah Malm, Directora de Programa, Programa Nacional de Control de la Malaria, Accra (Ghana), AFRO (mujer; conocimiento experto: perspectiva de usuarios, usuaria del servicio, salud pública, actividades de epidemiología sobre el terreno);
- Dra. Kui Muraya, Especialista en Ciencias Sociales, KEMRI-Wellcome Trust, Nairobi (Kenya), AFRO (mujer; conocimiento experto: salud infantil, género y determinantes sociales de la salud);
- Prof. Martha Quiñones, Profesora, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia), AMRO (mujer; conocimiento

experto: usuaria del servicio, entomología, resistencia a insecticidas);

- Dra. Christina Rundi, Directora de Salud, Departamento de Salud de Sabah, Ministerio de Salud, Sabah (Malasia), WPRO (mujer; conocimiento experto: perspectiva de usuarios, aplicación de programas de salud);
- Dra. Tanya Russell, Becario de Investigación, Universidad James Cook, Cairns (Australia), WPRO (mujer; conocimiento experto: Entomología, Control de Vectores);
- Dra. Lucy Tusting, Profesora Adjunta, Facultad de Enfermedades Tropicales Infecciosas, LSHTM, Londres (Reino Unido), EURO (mujer; conocimiento experto: intervenciones en viviendas para el control de la malaria y manejo de fuentes larvarias);
- Dr. Josh Yukich, Profesor Adjunto, Departamento de Medicina Tropical, Escuela de Salud Pública y Medicina Tropical, Universidad Tulane, Nueva Orleans (Estados Unidos de América), AMRO (hombre; conocimiento experto: epidemiología, modelización matemática, economía, control de vectores).

Miembros del Grupo de Orientación sobre Directrices (2021)

- Dra. Samira Al-Eryani, Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental, El Cairo (Egipto);
- Dr. Haroldo Bezerra, Oficina Regional de la OMS para la Región de las Américas, Washington, D.C. (Estados Unidos de América);
- Dr. Maurice Bucagu, Familia, Mujeres, Niños y Adolescentes, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dr. Emmanuel Chanda, Oficina Regional de la OMS para África, Brazzaville (Congo);
- Dra. Florence Fouque, Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, Ginebra (Suiza);
- Dr. Riffat Hossain, Programa para la Salud y la Migración, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dra. Tessa Knox, oficina de la OMS en Vanuatu;
- Dr. Jan Kolaczinski, Programa Mundial sobre Malaria, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Sra. Marion Law, Equipo de Precalificación para el Control de Vectores, Departamentos de Medicamentos Esenciales de los Productos de Salud, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dra. Kim Lindblade, Programa Mundial sobre Malaria, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dra. Katherine Littler, Departamento de Investigación para la Salud, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dra. Ramona Ludolph, Medio Ambiente, Cambio Climático y Salud, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dra. Edith Patouillard, Programa Mundial sobre Malaria, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);
- Dr. Matt Shortus, oficina de la OMS en República Democrática Popular Lao;
- Dra. Jennifer Stevenson, Programa Mundial sobre Malaria,

Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza);

- Dr. Raman Velayudhan, Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza).

Miembros del Grupo de Revisión Externa (2021)

- Dra. Jenifer Armistead, División de Malaria, Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), Estados Unidos de América;
- Prof. Maureen Coetzee, Universidad del Witwatersrand, Sudáfrica;
- Profesor Umberto d'Alessandro, Director, Unidad del Consejo de Investigación Médica, Gambia;
- Dr. Scott Filler, Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, Ginebra (Suiza);
- Dra. Caroline Jones, Especialista Superior en Ciencias Sociales Superior, Programa de Investigación del Fideicomiso Wellcome KEMRI, Kenya;
- Prof. Neil Lobo, Universidad de Notre Dame, Estados Unidos de América;
- Dra. Melanie Renshaw, Alianza Líderes Africanos contra la Malaria.

Miembros del equipo de revisiones sistemáticas (2021)

- Prof. Paul Garner, Grupo de Enfermedades Infecciosas Cochrane, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Dr. Jo Leonardi-Bee, Universidad de Nottingham, Reino Unido;
- Prof. Jo Lines, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres (Reino Unido);
- Dra. Elisa Martello, Universidad de Nottingham, Reino Unido;
- Dra. Lucy Paintain, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres (Reino Unido);
- Dra. Rebecca Thomas, Grupo de Enfermedades Infecciosas Cochrane, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Dra. Gowsika Yogeswaran, Universidad de Nottingham, Reino Unido.

Metodólogo de directrices y copresidente (2021)

Elie Akl, Universidad Estadounidense de Beirut, Líbano.

Declaraciones de intereses (2021)

A los miembros del GDG y del Grupo de Revisión Externa se les solicitó que declararan todo posible conflicto de intereses relacionado con el tema de la reunión. Tal como establecen los reglamentos de la OMS, los intereses declarados fueron evaluados por la Secretaría de la OMS, con el apoyo de la Oficina de Cumplimiento, Gestión de Riesgos y Ética, según fuera necesario.

Los intereses pertinentes declarados para el GDG se resumen de la

siguiente manera:

LUCY TUSTING: Se determinó que la Dra. Tusting podía participar en todas las partes de la reunión salvo la toma de decisiones con respecto a las recomendaciones relacionadas con las mejoras de vivienda.

Los intereses pertinentes declarados en cuanto al Grupo de Revisión Externa se resumen de la siguiente manera:

UMBERTO D'ALLESSANDRO: los intereses declarados con respecto a la remuneración por la participación en el consejo asesor, los viajes y el valor de los medicamentos donados se consideraron económicamente trascendentes; sin embargo las cuestiones relativas a estos intereses no estaban relacionadas con los temas abordados en la revisión. Los proyectos asociados con modificaciones o mejoras de viviendas (2 a 4) estaban relacionados con el tema abordado. Sin embargo, dado que el propósito del Grupo de Revisión Externa se limitó a la detección de errores materiales, la mejora de la claridad y el comentario de las consecuencias para la aplicación, sin modificar las recomendaciones formuladas por el GDG se llegó a la conclusión de que sus aportaciones serían útiles dada su amplia experiencia en este campo.

JENNIFER ARMISTEAD: Los intereses declarados se consideraron económicamente trascendentes. Los proyectos 1 y 2 no estaban relacionados con el tema de la revisión. En el cuarto proyecto se estaba evaluando la aplicación de larvicidas, lo cual, aunque forma parte del manejo de las fuentes larvianas, no era una intervención para la que se estuvieran haciendo modificaciones en las directrices de control de vectores. El proyecto asociado con las modificaciones de la vivienda (3) estaba relacionado con el tema abordado. Sin embargo, dado que no se pedía a los evaluadores que modificaran el significado de las propias recomendaciones, se llegó a la conclusión de que sus contribuciones serían valiosas en particular por lo que respecta a comentar la aceptación que podían tener, dada su amplia experiencia en la aplicación sobre el terreno.

MAUREEN COETZEE: Los intereses declarados con respecto al financiamiento se consideraron económicamente trascendentes. En el proyecto 3 se investigaron las características de las viviendas que se asociaban al riesgo de picaduras de mosquitos, pero no se evaluó el impacto de las modificaciones de la vivienda en la malaria. Dada su amplia experiencia sobre el terreno, se llegó a la conclusión de que su examen de las directrices de control de

vectores sería valioso, sobre todo por lo que respecta al comentario sobre las consecuencias de cara a la aplicación.

CAROLINE JONES: Los endectocidas y las vacunas no fueron temas abordados en los debates para esta revisión, por lo que estos proyectos no se consideraron un posible conflicto de intereses. El segundo proyecto tuvo como objetivo investigar los factores que limitan la eficacia de las herramientas actuales para la prevención de la malaria, en gran parte los mosquiteros tratados con insecticida, así como determinar cuáles eran las intervenciones complementarias con una mejor relación costo-efectividad para hacer que la transmisión de la malaria se aproximara a cero. Aunque en este proyecto podían considerarse intervenciones comentadas por el Grupo de Revisión Externa, no se pretendía evaluar sistemáticamente una herramienta concreta. El tercer proyecto estaba relacionado con uno de los temas abordados en la revisión. Al igual que se ha indicado para el Prof. D'Alessandro y la Prof. Coetzee, dado que el examen realizado se limitó a identificar errores materiales y comentar la claridad y la aplicación de las recomendaciones, se consideró que la Dra. Jones podía aportar una perspectiva útil sobre los factores relacionados con el género y los determinantes sociales, la equidad y los derechos humanos, a tener en cuenta.

NEIL LOBO: Los intereses declarados con respecto al financiamiento y el aporte de materiales de investigación se consideraron económicamente trascendentes. Ninguno de los proyectos para los que había recibido apoyo de empresas se consideró relacionado con el tema de la revisión. Tan solo el tema del proyecto de investigación 7 relativo a "mallas en los puntos de acceso de los mosquitos a las casas con nuevos mosquiteros con insecticidas de larga duración para reducir la densidad de vectores en interiores y mitigar la resistencia a los piretroides" se consideró relacionado con el tema de la revisión. Dado que no se pedía al Grupo de Revisión Externa que comentara las recomendaciones en sí, sino que verificara que la redacción fuera clara y que se facilitara la comprensión exacta por parte de los usuarios finales, se consideró que el Prof. Lobo podía aportar un examen útil dada su amplia experiencia en el trabajo con programas nacionales.

MELANIE RENSHAW: Aunque la cantidad recibida se consideró trascendente, la naturaleza de su trabajo no abordó los temas específicos evaluados, por lo que no representaba un conflicto de intereses.

10.2 Directrices para el tratamiento de la malaria

Después de la primera y la segunda edición de las directrices publicadas en el 2006 y el 2010, respectivamente, los métodos de la OMS para la elaboración de directrices han seguido evolucionando. La tercera edición de las *Directrices para el tratamiento de la malaria* se elaboró de conformidad con los métodos actualizados de la OMS para la elaboración de

directrices [1]. Esto incluía la planificación, la "determinación del alcance" y la evaluación de necesidades, la creación de un GDG, la formulación de preguntas clave (preguntas PICO: población, participantes o pacientes; intervención o indicador; comparador o control; resultado), el encargo de revisiones, el método Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation

(GRADE) y la formulación de recomendaciones. Este método asegura una conexión transparente entre la evidencia y las recomendaciones. El sistema GRADE es un enfoque uniforme y ampliamente aceptado, que se basa en métodos explícitos para formular y evaluar la firmeza de las recomendaciones para cuestiones clínicas específicas basándose en la robustez de la evidencia.

El GDG, copresidido por el Profesor Fred Binka y el Profesor Nick White (los demás miembros se indican en la lista que sigue), organizó una consulta técnica para la elaboración de la tercera edición de las directrices. Se recibieron las declaraciones de conflictos de intereses de todos los participantes. Un Grupo de Orientación sobre Directrices de la OMS facilitó la reunión de determinación del alcance, que se convocó en febrero del 2013, para establecer las prioridades y detectar qué apartados de la segunda edición de las directrices debían revisarse y para definir las posibles nuevas recomendaciones. Se formuló una propuesta de preguntas PICO para la recopilación y la revisión de la evidencia. Se consideró necesaria una revisión de los datos sobre farmacocinética y farmacodinamia para respaldar las recomendaciones de dosis, y se formó un subgrupo para este fin.

Después de la reunión de determinación del alcance, se encargó al Grupo de Enfermedades Infecciosas Cochrane de la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool (Reino Unido) que realizara revisiones sistemáticas y evaluara la calidad de la evidencia para una de las preguntas prioritarias. Las revisiones comportaron búsquedas amplias de estudios publicados y no publicados de ensayos clínicos, así como búsquedas sumamente sensibles de ensayos del registro de ensayos del Grupo de Enfermedades Infecciosas Cochrane, el Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE[®], Embase y LILACS. Todas las revisiones se han publicado en línea en la Biblioteca Cochrane. Cuando la evidencia existente procedente de ensayos clínicos aleatorizados era insuficiente, se tuvieron en cuenta las revisiones publicadas de estudios no aleatorizados.

El subgrupo formado para las recomendaciones de dosis examinó los estudios publicados encontrados en MEDLINE[®] y en Embase sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos antimaláricos. Para los análisis de la farmacocinética y las simulaciones de posología, se utilizaron datos brutos clínicos y de laboratorio de la Red Mundial de Resistencia a Medicamentos Antimaláricos sobre las concentraciones de los fármacos antimaláricos en el plasma o la sangre total medidas con ensayos validados en pacientes individuales. Los datos se habían incluido en publicaciones con revisión por pares o habían sido presentados a las autoridades regulatorias para el registro de medicamentos. Se elaboraron modelos de farmacocinética poblacional, y se simularon los perfiles de concentración de los fármacos antimaláricos en el plasma o la sangre total (habitualmente 1000 veces) para diferentes categorías de peso.

El GDG celebró dos reuniones técnicas, en noviembre del 2013 y en junio del 2014, para formular y ultimar las recomendaciones

basadas en los cuadros GRADE creados sobre la base de las respuestas a las preguntas PICO. Las directrices fueron redactadas por un subcomité del grupo. En diversos momentos durante la preparación de las directrices, determinados apartados del documento o las recomendaciones fueron examinados por expertos externos y usuarios que no formaban parte del grupo; estos evaluadores externos se indican a continuación. Las recomendaciones de tratamientos se acordaron por consenso, con el respaldo de las revisiones sistemáticas y la revisión de la información existente sobre farmacocinética y farmacodinamia. Las áreas de desacuerdo fueron objeto de un amplio debate para llegar a un consenso; no fueron necesarias votaciones.

Miembros del GDG

- Profesor K.I. Barnes, División de Farmacología Clínica, Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica;
- Profesor F. Binka, (*copresidente*), Universidad de la Salud y Ciencias Afines, Ho (Región de Volta, Ghana);
- Profesor A. Bjorkman, División de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Karolinska, Estocolmo (Suecia);
- Profesor M.A. Faiz, Dev Care Foundation, Dacca (Bangladesh);
- Profesor O. Gaye, Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar-Fann (Senegal);
- Dr. S. Lutalo, Hospital Rey Faisal, Kigali (Rwanda);
- Dr. E. Juma, Instituto de Investigación Médica de Kenya, Centro para la Investigación Clínica, Nairobi (Kenya);
- Dr. A. McCarthy, Clínica de Medicina Tropical y Salud Internacional, División de Enfermedades Infecciosas, Campus General del Hospital de Ottawa, Ottawa (Canadá);
- Profesor O. Mokuolu, Departamento de Pediatría, Universidad del Hospital Docente de Ilorin, Ilorin (Nigeria);
- Dr. D. Sinclair, Grupo de Salud Internacional, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Dr. L. Slutsker, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta (Estados Unidos de América);
- Dr. E. Tjitra, Instituto Nacional de Salud y Desarrollo, Ministerio de Salud, Yakarta (Indonesia);
- Dr. N. Valecha, Instituto Nacional de Investigación sobre la Malaria, Nueva Delhi (India);
- Profesor N. White (*copresidente*), Facultad de Medicina Tropical, Universidad Mahidol, Bangkok (Tailandia).

Miembros del subgrupo sobre recomendaciones de dosis

- Profesor K. Barnes, (*copresidente*);
- Profesor F. Binka;
- Dr. S. Lutalo;
- Dr. E. Juma;
- Profesor O. Mokuolu;
- Dr. S. Parikh, Departamento de Medicina, Escuela Universitaria de Salud Pública de Yale, Connecticut (Estados Unidos de América);
- Dr. D. Sinclair;
- Dr. J. Tarning, Facultad de Medicina Tropical, Universidad

- Mahidol, Bangkok (Tailandia);
- Dr. D.J. Terlouw, Programa de Investigación Clínica del Fideicomiso Wellcome de Malawi-Liverpool, Blantyre (Malawi);
- Profesor N. White (*copresidente*).

Grupo de Orientación sobre Directrices

- Dr. A. Bosman, Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra (Suiza);
- Dr. K. Carter, Asesor Regional sobre la Malaria, Oficina Regional de la OMS para la Región de las Américas, Washington, D.C. (Estados Unidos de América);
- Dr. N. Dhingra-Kumar, Políticas de Sistemas de Salud y Fuerza Laboral, OMS, Ginebra (Suiza);
- Dr. M. Gomes, Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra (Suiza);
- Dr. P.E. Olumese (*Secretario*), Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra (Suiza);
- Dr. F. Pagnoni, Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra (Suiza);
- Dr. A.E.C. Rietveld, Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra (Suiza);
- Dr. P. Ringwald, Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra (Suiza);
- Dr. M. Warsame, Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra (Suiza);
- Dr. W. Were, Salud del Niño y del Adolescente, OMS, Ginebra (Suiza).

Revisores externos

- Dr. F. ter-Kuile, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido);
- Dr. R. McGready, Unidad de Investigación sobre la Malaria de Shoklo, Facultad de Medicina Tropical, Universidad Mahidol, Bangkok (Tailandia);
- Profesor F. Nosten, Unidad de Investigación sobre la Malaria de Shoklo, Facultad de Medicina Tropical, Universidad Mahidol, Bangkok (Tailandia).

Metodólogo de las directrices

Profesor P. Garner, Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Liverpool (Reino Unido).

Declaración de intereses

Los participantes en la consulta técnica para la revisión de las *Directrices para el tratamiento de la malaria* y los revisores externos expertos de las directrices informaron sobre los intereses pertinentes, de conformidad con los procedimientos de la OMS. Estos intereses fueron abordados ampliamente por el comité. Aunque se consideró que ninguno de los intereses declarados tenía relevancia directa para las deliberaciones o las recomendaciones de la reunión, los miembros del panel con los intereses declarados fueron excluidos de los subcomités del método GRADE y las recomendaciones y del grupo de redacción. De acuerdo con los reglamentos de la OMS; los intereses declarados fueron examinados por el Departamento Jurídico de la OMS.

El Dr. K. Barnes declaró ser uno de los receptores de subvenciones de Medicines for Malaria Venture para realizar ensayos clínicos destinados a evaluar medicamentos antimaláricos.

El Dr. F. Binka declaró haber formado parte de la red INDEPTH, que recibió una subvención de investigación de la Fundación Bill y Melinda Gates para realizar estudios de fase IV posteriores al registro de "Eurartesim".

El Dr. P. Garner declaró haber recibido una subvención del Departamento para el Desarrollo Internacional (Reino Unido) para ayudar a asegurar que las directrices internacionales y las decisiones se basen en una evidencia fiable.

El Dr. N. Valecha declaró haber sido investigador en un ensayo clínico financiado por el Departamento de Ciencia y Tecnología de India, y por Ranbaxy Laboratories Limited. No obtuvo ningún beneficio monetario y no había ningún conflicto con el tema abordado en esta revisión.

El Profesor N. White declaró haber sido asesor de todas las empresas farmacéuticas que desarrollan nuevos medicamentos antimaláricos. Esto se hizo de forma gratuita; no incluyó pagos por consultoría ni ninguna forma de remuneración.

Referencias

1. Manual para la elaboración de directrices, 2a edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2014; [Website](#)
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. : GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7650):924-6 [Pubmed Journal](#)
3. World malaria report 2020. Geneva: World Health Organization 2020; [Website](#)
4. Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030, actualización 2021. Geneva: World Health Organization 2021; [Website](#)
5. High burden to high impact: a targeted malaria response. Geneva: World Health Organization 2018; [Website](#)
6. Viajes internacionales y salud : situación a 1 de enero de 2012. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2012; [Website](#)
7. Marco para la eliminación de la malaria. . Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud 2017; [Website](#)
8. Yekutieli P : Problems of epidemiology in malaria eradication. *Bulletin of the World Health Organization* 1960;22 669-83 [Pubmed](#)
9. Cameron E, Battle KE, Bhatt S, Weiss DJ, Bisanzio D, Mappin B, et al. : Defining the relationship between infection prevalence and clinical incidence of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature communications* 2015;6 8170 [Pubmed Journal](#)
10. Cox J, Sovannaroth S, Dy Soley L, Ngor P, Mellor S, Roca-Feltre A : Novel approaches to risk stratification to support malaria elimination: an example from Cambodia. *Malaria journal* 2014;13 371 [Pubmed Journal](#)
11. A research agenda for malaria eradication: monitoring, evaluation, and surveillance. *PLoS medicine* 2011;8(1):e1000400 [Pubmed Journal](#)
12. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization 2015; [Website](#)
13. Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2017; [Website](#)
14. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, et al. : The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature* 2015;526(7572):207-211 [Pubmed Journal](#)
15. Framework for a national vector control needs assessment. Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)
16. WHO malaria threats map. Geneva: World Health Organization 2021; [Website](#)
17. Kafy HT, Ismail BA, Mnzava AP, Lines J, Abdin MSE, Eltahir JS, et al. : Impact of insecticide resistance in *Anopheles arabiensis* on malaria incidence and prevalence in Sudan and the costs of mitigation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2017;114(52):E11267-E11275 [Pubmed Journal](#)
18. Kleinschmidt I, Bradley J, Knox TB, Mnzava AP, Kafy HT, Mbogo C, et al. : Implications of insecticide resistance for malaria vector control with long-lasting insecticidal nets: a WHO-coordinated, prospective, international, observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases* 2018;18(6):640-649 [Pubmed Journal](#)
19. Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors. Geneva: World Health Organization 2012; [Website](#)

20. Procedimientos de las pruebas para la vigilancia de la resistencia a los insecticidas en los mosquitos vectores del paludismo, 2.^ª ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2016; [Website](#)
21. Estructura general de un plan nacional de monitoreo y manejo de la resistencia a insecticidas en vectores del paludismo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2017; [Website](#)
22. Lissenden N., Churcher T., Hancock P., Ismail HM, Kont M., Lambert B., et al. : Reviewing the evidence for and against selection of specific pyrethroids for programmatic purposes. Liverpool Insect Testing Establishment 2021; [Website](#)
23. Insecticide-treated nets for malaria transmission control in areas with insecticide-resistant mosquito populations: preferred product characteristics. Geneva: World Health Organization 2021; [Website](#)
24. Prequalified lists: vector control products (website). Geneva: World Health Organization 2021; [Website](#)
25. REX Consortium : Heterogeneity of selection and the evolution of resistance. Trends in ecology & evolution 2013;28(2):110-8 [PubMed Journal](#)
26. Sternberg ED, Thomas MB : Insights from agriculture for the management of insecticide resistance in disease vectors. Evolutionary applications 2018;11(4):404-414 [PubMed Journal](#)
27. Huijben S, Paaijmans KP : Putting evolution in elimination: Winning our ongoing battle with evolving malaria mosquitoes and parasites. Evolutionary applications 2018;11(4):415-430 [PubMed Journal](#)
28. South A, Hastings IM : Insecticide resistance evolution with mixtures and sequences: a model-based explanation. Malaria journal 2018;17(1):80 [PubMed Journal](#)
29. Manual de referencia para la vigilancia, el seguimiento y la evaluación de la malaria. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud 2018; [Website](#)
30. Risks associated with scale-back of vector control after malaria transmission has been reduced. Information note. Geneva: World Health Organization 2015; [Website](#)
31. Norms, standards and processes underpinning development of WHO recommendations on vector control. Geneva: World Health Organization 2020; [Website](#)
32. Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes (COP). Programa Medioambiental de Naciones Unidas 2018; [Website](#)
33. ter Kuile FO, Terlouw DJ, Phillips-Howard PA, Hawley WA, Friedman JF, Kolczak MS, et al. : Impact of permethrin-treated bed nets on malaria and all-cause morbidity in young children in an area of intense perennial malaria transmission in western Kenya: cross-sectional survey. The American journal of tropical medicine and hygiene 2003;68(4 Suppl):100-7 [PubMed](#)
34. Gimnig JE, Kolczak MS, Hightower AW, Vulule JM, Schoute E, Kamau L, et al. : Effect of permethrin-treated bed nets on the spatial distribution of malaria vectors in western Kenya. The American journal of tropical medicine and hygiene 2003;68(4 Suppl):115-20 [PubMed](#)
35. Gimnig JE, Vulule JM, Lo TQ, Kamau L, Kolczak MS, Phillips-Howard PA, et al. : Impact of permethrin-treated bed nets on entomologic indices in an area of intense year-round malaria transmission. The American journal of tropical medicine and hygiene 2003;68(4 Suppl):16-22 [PubMed](#)
36. Phillips-Howard PA, Nahlen BL, Kolczak MS, Hightower AW, ter Kuile FO, Alaii JA, et al. : Efficacy of permethrin-treated bed nets in the prevention of mortality in young children in an area of high perennial malaria transmission in western Kenya. The American journal of

tropical medicine and hygiene 2003;68(4 Suppl):23-9 [Pubmed](#)

37. Hawley WA, Phillips-Howard PA, ter Kuile FO, Terlouw DJ, Vulule JM, Ombok M, et al. : Community-wide effects of permethrin-treated bed nets on child mortality and malaria morbidity in western Kenya. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2003;68(4 Suppl):121-7 [Pubmed](#)

38. D'Alessandro U, Olaleye BO, McGuire W, Langerock P, Bennett S, Aikins MK, et al. : Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet (London, England)* 1995;345(8948):479-83 [Pubmed](#)

39. Quiñones ML, Lines J, Thomson MC, Jawara M, Greenwood BM : Permethrin-treated bed nets do not have a 'mass-killing effect' on village populations of *Anopheles gambiae* s.l. in The Gambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 92(4):373-8 [Pubmed](#)

40. Snow RW, Lindsay SW, Hayes RJ, Greenwood BM : Permethrin-treated bed nets (mosquito nets) prevent malaria in Gambian children. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1988; [Journal Website](#)

41. Russell TL, Lwetoijera DW, Maliti D, Chipwaza B, Kihonda J, Charlwood JD, et al. : Impact of promoting longer-lasting insecticide treatment of bed nets upon malaria transmission in a rural Tanzanian setting with pre-existing high coverage of untreated nets. *Malaria journal* 2010;9 187 [Pubmed](#) [Journal](#)

42. Govella NJ, Okumu FO, Killeen GF : Insecticide-treated nets can reduce malaria transmission by mosquitoes which feed outdoors. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010;82(3):415-9 [Pubmed](#) [Journal](#)

43. Birget PLG, Koella JC : An Epidemiological Model of the Effects of Insecticide-Treated Bed Nets on Malaria Transmission. *PloS one* 2015;10(12):e0144173 [Pubmed](#) [Journal](#)

44. Pryce J, Richardson M, Lengeler C : Insecticide-treated nets for preventing malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;(11): [Pubmed](#) [Journal Website](#)

45. Gleave K, Lissenden N, Richardson M, Choi L, Ranson H : Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;11 CD012776 [Pubmed](#) [Journal](#)

46. Protopopoff N, Mosha JF, Lukole E, Charlwood JD, Wright A, Mwalimu CD, et al. : Effectiveness of a long-lasting piperonyl butoxide-treated insecticidal net and indoor residual spray interventions, separately and together, against malaria transmitted by pyrethroid-resistant mosquitoes: a cluster, randomised controlled, two-by-two factorial design trial. *Lancet (London, England)* 2018;391(10130):1577-1588 [Pubmed](#) [Journal](#)

47. Churcher TS, Lissenden N, Griffin JT, Worrall E, Ranson H : The impact of pyrethroid resistance on the efficacy and effectiveness of bednets for malaria control in Africa. *eLife* 2016;5 [Pubmed](#) [Journal](#)

48. Achieving and maintaining universal coverage with long-lasting insecticidal nets for malaria control. Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)

49. WHO recommendations on the sound management of old long-lasting insecticidal nets. Geneva: World Health Organization 2014; [Website](#)

50. Pluess B, Tanser FC, Lengeler C, Sharp BL : Indoor residual spraying for preventing malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010;(4):CD006657 [Pubmed](#) [Journal](#)

51. Meeting report on the WHO Evidence Review Group on assessing comparative effectiveness of new vector control tools. Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)

52. Rociado residual intradomiciliario: manual de operaciones de rociado residual intradomiciliario (RRI) para controlar y eliminar la transmisión del paludismo, Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2017; [Website](#)
53. Choi L, Pryce J, Garner P : Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(5): [Pubmed Journal Website](#)
54. WHO Guidance for countries on combining indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets. Geneva: World Health Organization 2014 ; [Website](#)
55. Sluydts V, Durnez L, Heng S, Gryseels C, Canier L, Kim S, et al. : Efficacy of topical mosquito repellent (picaridin) plus long-lasting insecticidal nets versus long-lasting insecticidal nets alone for control of malaria: a cluster randomised controlled trial. The Lancet. Infectious diseases 2016;16(10):1169-1177 [Pubmed Journal](#)
56. WHO Housing and health guidelines. Geneva: World Health Organization 2018; [Website](#)
57. Keeping the vector out: housing improvements for vector control and sustainable development. Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)
58. Tusting LS, Bottomley C, Gibson H, Kleinschmidt I, Tatem AJ, Lindsay SW, et al. : Housing Improvements and Malaria Risk in Sub-Saharan Africa: A Multi-Country Analysis of Survey Data. PLoS medicine 2017;14(2):e1002234 [Pubmed Journal](#)
59. Choi L, Majambere S, Wilson AL : Larviciding to prevent malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(8): [Pubmed Journal Website](#)
60. Larval source management: a supplementary measure for malaria vector control. An operational manual. Geneva: World Health Organization 2013; [Website](#)
61. Walshe DP, Garner P, Adeel AA, Pyke GH, Burkot TR : Larvivorous fish for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;(12): [Pubmed Journal Website](#)
62. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ : Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2): [Pubmed Journal Website](#)
63. Pryce J, Choi L, Richardson M, Malone D : Insecticide space spraying for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [Pubmed Journal Website](#)
64. Furnival-Adams JA, Olanga EA, Napier M, Garner M : House modifications for preventing malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021;(1): [Pubmed Journal Website](#)
65. Guidance note on the control of residual malaria parasite transmission. Geneva: World Health Organization 2014; [Website](#)
66. Malaria control in humanitarian emergencies: an inter-agency field handbook, 2nd ed. Geneva: World Health Organization 2013; [Website](#)
67. Global strategic framework for integrated vector management. Geneva: World Health Organization 2004; [Website](#)
68. Indoor residual spraying: use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination. Geneva: World Health Organization 2006; [Website](#)
69. Respuesta mundial para el control de vectores: enfoque integrado para el control de las enfermedades de transmisión vectorial.

Resolución WHA70.16 31 de mayo del 2017;

70. Ethical issues associated with vector-borne diseases. Report of a scoping meeting, 23–24 February 2017. Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)

71. Roadmap for action 2014–2019: integrating equity, gender, human rights and social determinants into the work of WHO. Geneva: World Health Organization 2015; [Website](#)

72. White MT, Conteh L, Cibulskis R, Ghani AC : Costs and cost-effectiveness of malaria control interventions--a systematic review. *Malaria journal* 2011;10 337 [Pubmed Journal](#)

73. Core structure for training curricula on integrated vector management. Geneva: World Health Organization 2012; [Website](#)

74. A model quality assurance system for procurement agencies: recommendations for quality assurance systems focusing on prequalification of products and manufacturers, purchasing, storage and distribution of pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization 2007; [Website](#)

75. How to design vector control efficacy trials: guidance on phase III vector control field trial design (provided by the Vector Control Advisory Group). Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)

76. White NJ : How antimalarial drug resistance affects post-treatment prophylaxis. *Malaria journal* 2008;7 9 [Pubmed Journal](#)

77. Poirot E, Skarbinski J, Sinclair D, Kachur SP, Slutsker L, Hwang J : Mass drug administration for malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(12):CD008846 [Pubmed Journal](#)

78. The role of mass drug administration, mass screening and treatment, and focal screening and treatment for malaria. Geneva: World Health Organization 2015; [Website](#)

79. Guidance on temporary malaria control measures in Ebola-affected countries. Geneva: World Health Organization 2014; [Website](#)

80. Mass drug administration for falciparum malaria: a practical field manual. Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)

81. Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, Naidoo I, Roper C, Mulokozi A, et al. : Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309(6):594-604 [Pubmed Journal](#)

82. WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). Geneva: World Health Organization 2014; [Website](#)

83. Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, et al. : Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. *Lancet (London, England)* 2009;374(9700):1533-42 [Pubmed Journal](#)

84. Policy recommendation on intermittent preventive treatment during infancy with sulphadoxine-pyrimethamine (SP-IPTi) for *Plasmodium falciparum* malaria control in Africa. Geneva: World Health Organization 2010; [Website](#)

85. Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oranganje C : Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;(2):CD003756 [Pubmed Journal](#)

86. Seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine in children: A field guide. Geneva: World Health

Organization 2013; [Website](#)

87. Malaria case management: operations manual. Geneva: World Health Organization 2009; [Website](#)

88. Integrated management of childhood illness for high HIV settings: chart booklet. Geneva: World Health Organization 2008; [Website](#)

89. Universal access to malaria diagnostic testing - an operational manual. Geneva: World Health Organization 2011; [Website](#)

90. Malaria diagnosis: memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization 1988;66(5):575-94 [Pubmed](#)

91. Manual de aseguramiento de la calidad del diagnóstico microscópico del paludismo, 2ª edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2016; [Website](#)

92. Kawamoto F, Billingsley PF : Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy. Parasitology today (Personal ed.) 1992;8(2):69-71 [Pubmed](#)

93. Malaria diagnosis: new perspectives. Geneva: World Health Organization 2003; [Website](#)

94. Malaria rapid diagnosis: making it work. Meeting report. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific 2003; [Website](#)

95. The use of rapid diagnostic tests. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific 2004; [Website](#)

96. Manual de transporte, almacenamiento y manejo de pruebas de diagnóstico rápido de la malaria en establecimientos de asistencia sanitaria periféricos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2009; [Website](#)

97. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: round 5. Geneva: World Health Organization 2014; [Website](#)

98. False-negative RDT results and implications of new reports of *P. falciparum* hrp 2/3 gene deletions. Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)

99. Abba K, Deeks JJ, Olliaro P, Naing C-M, Jackson SM, Takwoingi Y, et al. : Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated *P. falciparum* malaria in endemic countries. The Cochrane database of systematic reviews 2011;(7):CD008122 [Pubmed](#) [Journal](#)

100. Criterios de selección recomendados para la compra de pruebas diagnósticas rápidas del paludismo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2018; [Website](#)

101. Thiam S, Thior M, Faye B, Ndiop M, Diouf ML, Diouf MB, et al. : Major reduction in anti-malarial drug consumption in Senegal after nation-wide introduction of malaria rapid diagnostic tests. PLoS one 2011;6(4):e18419 [Pubmed](#) [Journal](#)

102. Voller A : The immunodiagnosis of malaria. In: Wernsdorfer WH, McGregor I, editors. Malaria. Principles and Practice of Malariology. Edinburgh: Churchill Livingstone 1988;1 815-827 [Website](#)

103. Bates I, Iboru J, Barnish G : Challenges in monitoring the impact of interventions against malaria using diagnostics. In: Reducing malaria's burden. Evidence of effectiveness for decision-makers. Global Health Council, Washington D.C. 2003; 33-39 [Website](#)

104. WHO Evidence review group on malaria diagnosis in low transmission settings. Meeting Report. Geneva: World Health Organization 2012; [Website](#)

105. The use of artesunate-pyronaridine for the treatment of uncomplicated malaria. Geneva: World Health Organization 2019; [Website](#)
106. Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P : Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2009;(3):CD007483 [Pubmed Journal](#)
107. Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D : Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(1):CD010927 [Pubmed Journal](#)
108. Pyramax product information. Annex 1. Summary of product characteristics. European Medicines Agency (EMA), Europa EU [Website](#)
109. 16th meeting of the WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP). Geneva: World Health Organization 2019; [Website](#)
110. Good procurement practices for artemisinin-based antimalarial medicines. Geneva: World Health Organization 2010; [Website](#)
111. Tarning J, Zongo I, Somé FA, Rouamba N, Parikh S, Rosenthal PJ, et al. : Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperaquine in children with uncomplicated falciparum malaria. Clinical pharmacology and therapeutics 2012;91(3):497-505 [Pubmed Journal](#)
112. : The effect of dosing regimens on the antimalarial efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine: a pooled analysis of individual patient data. PLoS medicine 2013;10(12):e1001564; discussion e1001564 [Pubmed Journal](#)
113. Graves PM, Gelband H, Garner P : Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing P. falciparum transmission. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(6):CD008152 [Pubmed Journal](#)
114. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L : Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a Plasmodium falciparum gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. Malaria journal 2012;11 418 [Pubmed Journal](#)
115. Recht J, Ashley E, White N : Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. World Health Organization, Geneva 2014; [Website](#)
116. Documento de política acerca de la primaquina en dosis única como gametocitocida en el paludismo por Plasmodium falciparum. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2015; [Website](#)
117. McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, Ashley EA, Rijken MJ, Boel M, et al. : Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. The Lancet. Infectious diseases 2012;12(5):388-96 [Pubmed Journal](#)
118. Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, Sevene E, Abdulla S, Genton B : Safety of artemether-lumefantrine exposure in first trimester of pregnancy: an observational cohort. Malaria journal 2014;13 197 [Pubmed Journal](#)
119. Gething PW, Elyazar IRF, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA, et al. : A long neglected world malaria map: Plasmodium vivax endemicity in 2010. PLoS neglected tropical diseases 2012;6(9):e1814 [Pubmed Journal](#)
120. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R : The neglected burden of Plasmodium vivax malaria. The American journal of tropical medicine and hygiene 64(1-2 Suppl):97-106 [Pubmed](#)
121. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, et al. : A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. Lancet (London, England) 2004;363(9414):1017-24 [Pubmed](#)
122. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. : Two nonrecombining sympatric forms of the

human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. *The Journal of infectious diseases* 2010;201(10):1544-50 [Pubmed Journal](#)

123. Douglas NM, Lampah DA, Kenangalem E, Simpson JA, Poespoprodjo JR, Sugiarto P, et al. : Major burden of severe anemia from non-falciparum malaria species in Southern Papua: a hospital-based surveillance study. *PLoS medicine* 2013;10(12):e1001575; discussion e1001575 [Pubmed Journal](#)

124. Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, Lampah DA, Hasanuddin A, Warikar N, et al. : Vivax malaria: a major cause of morbidity in early infancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48(12):1704-12 [Pubmed Journal](#)

125. Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, et al. : *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS medicine* 2008;5(6):e127 [Pubmed Journal](#)

126. Kochar DK, Das A, Kochar SK, Saxena V, Sirohi P, Garg S, et al. : Severe *Plasmodium vivax* malaria: a report on serial cases from Bikaner in northwestern India. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2009;80(2):194-8 [Pubmed](#)

127. Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda MV, et al. : Severe *Plasmodium vivax* malaria, Brazilian Amazon. *Emerging infectious diseases* 2010;16(10):1611-4 [Pubmed Journal](#)

128. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al. : Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet (London, England)* 1999;354(9178):546-9 [Pubmed](#)

129. William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al. : Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerging infectious diseases* 2011;17(7):1248-55 [Pubmed Journal](#)

130. Barber BE, William T, Grigg MJ, Menon J, Auburn S, Marfurt J, et al. : A prospective comparative study of *knowlesi*, *falciparum*, and *vivax* malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium vivax* but no mortality with early referral and artesunate therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56(3):383-97 [Pubmed Journal](#)

131. Grigg MJ, William T, Barber BE, Parameswaran U, Bird E, Piera K, et al. : Combining parasite lactate dehydrogenase-based and histidine-rich protein 2-based rapid tests to improve specificity for diagnosis of malaria Due to *Plasmodium knowlesi* and other *Plasmodium* species in Sabah, Malaysia. *Journal of clinical microbiology* 2014;52(6):2053-60 [Pubmed Journal](#)

132. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D : Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(10):CD008492 [Pubmed Journal](#)

133. Pruebas de detección del déficit de G6PD para un uso seguro de la primaquina en la curación radical del paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* malaria: informe de políticas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2016; [Website](#)

134. Guide to G6PD deficiency rapid diagnostic testing to support *P. vivax* radical cure. World Health Organization, Geneva 2018; [Website](#)

135. Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R : Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(10):CD004389 [Pubmed Journal](#)

136. Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, Sinclair D, Garner P : Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(10):CD000169 [Pubmed Journal](#)

137. Tratamiento del paludismo grave: manual práctico, 3.^a edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2013; [Website](#)

138. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG : Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *The Cochrane database of systematic*

reviews 2012;(6):CD005967 [Pubmed Journal](#)

139. Information note on delayed haemolytic anaemia following treatment with artesunate. Geneva: World Health Organization 2013; [Website](#)
140. Hendriksen ICE, Mtove G, Kent A, Gesase S, Reyburn H, Lemnge MM, et al. : Population pharmacokinetics of intramuscular artesunate in African children with severe malaria: implications for a practical dosing regimen. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2013;93(5):443-50 [Pubmed Journal](#)
141. Zaloumis SG, Tarning J, Krishna S, Price RN, White NJ, Davis TME, et al. : Population pharmacokinetics of intravenous artesunate: a pooled analysis of individual data from patients with severe malaria. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2014;3 e145 [Pubmed Journal](#)
142. Esu E, Effa EE, Opie ON, Uwaoma A, Meremikwu MM : Artemether for severe malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(9):CD010678 [Pubmed Journal](#)
143. Okebe J, Eisenhut M : Pre-referral rectal artesunate for severe malaria. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(5):CD009964 [Pubmed Journal](#)
144. Rectal artesunate for pre-referral treatment of severe malaria. Geneva: World Health Organization 2017; [Website](#)
145. Prequalification programme: A United Nations programme managed by WHO. Geneva: World Health Organization 2009; [Website](#)
146. Tools for monitoring antimalarial drug efficacy. Geneva: World Health Organization 2019; [Website](#)
147. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: World Health Organization 2009; [Website](#)
148. Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: Genotyping to identify parasite populations. World Health Organization, Geneva 2008; [Website](#)
149. Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance (2010-2019). Geneva: World Health Organization 2020; [Website](#)
150. Ajayi IO, Browne EN, Bateganya F, Yar D, Happi C, Falade CO, et al. : Effectiveness of artemisinin-based combination therapy used in the context of home management of malaria: a report from three study sites in sub-Saharan Africa. *Malaria journal* 2008;7 190 [Pubmed Journal](#)
151. A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. Geneva: World Health Organization 2008; [Website](#)
152. von Seidlein L, Greenwood BM : Mass administrations of antimalarial drugs. *Trends in parasitology* 2003;19(10):452-60 [Pubmed](#)
153. Kaneko A, Taleo G, Kalkoa M, Yamar S, Kobayakawa T, Björkman A : Malaria eradication on islands. *Lancet (London, England)* 2000;356(9241):1560-4 [Pubmed](#)
154. Kondrashin A, Baranova AM, Ashley EA, Recht J, White NJ, Sergiev VP : Mass primaquine treatment to eliminate vivax malaria: lessons from the past. *Malaria journal* 2014;13 51 [Pubmed Journal](#)
155. Communicable disease surveillance and response systems: guide to monitoring and evaluating. Geneva: World Health Organization 2006; [Website](#)

156. WHO technical brief for countries preparing malaria funding requests for the Global Fund (2020-2022). Geneva: World Health Organization 2020; [Website](#)

157. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. : [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction]. Gaceta sanitaria 32(2):166.e1-166.e10 [Pubmed Journal](#)

158. Moher J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. : The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health research policy and systems 2018;16(1):45 [Pubmed Journal](#)

159. GRADE Handbook: Introduction to GRADE Handbook. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group 2013; [Website](#)

160. Terminología del paludismo de la OMS, actualización de 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2021; [Website](#)

Anexo: todos los perfiles de la evidencia, ordenados por secciones

1. SIGLAS Y ABREVIATURAS

2. RESUMEN

3. INTRODUCCIÓN

4. PREVENCIÓN

4.1. Control de vectores

4.1.1. Intervenciones para las que se recomienda un despliegue a gran escala

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención:	Mosquiteros o cortinas tratados con insecticida
Comparador:	Sin mosquiteros

Resumen

Resumen de la evidencia según la revisión sistemática

De los 23 estudios incluidos, 21 fueron ensayos controlados y aleatorizados (ECA) de conglomerados (seis tomando como conglomerado los hogares y 15 tomando como conglomerado los pueblos) y dos fueron ECA individuales; 12 estudios compararon los mosquiteros tratados con insecticida (MTI) con los mosquiteros no tratados, y 11 estudios compararon los MTI con la falta de uso de mosquiteros. Por regiones de la OMS, 12 estudios se realizaron en África (Burkina Faso, Camerún, Côte d'Ivoire, Gambia [dos estudios], Ghana, Kenya [tres estudios], Madagascar, República Unida de Tanzania, Sierra Leona), seis en la Región de las Américas (Colombia, Ecuador, Nicaragua [dos estudios], Perú y Venezuela) y cuatro en el sudeste asiático (India, Myanmar, Tailandia [dos estudios]) y uno en el Mediterráneo Oriental (Pakistán).

MTI frente a no usar MTI

Los MTI reducen la tasa de mortalidad infantil por cualquier causa en comparación con no usar mosquiteros (razón de tasas: 0,83; IC del 95% [0,77–0,89]; cinco estudios; evidencia de certeza alta).

Los MTI reducen la tasa de episodios de malaria por *P. falciparum* sin complicaciones en comparación con no usar mosquiteros (razón de tasas: 0,54; IC del 95% [0,48–0,60]; cinco estudios; evidencia de certeza alta).

Los MTI reducen la prevalencia de la infección por *P. falciparum* en comparación con no usar mosquiteros (razón de tasas: 0,69; IC del 95% [0,54–0,89]; cinco estudios; evidencia de certeza alta).

Es posible que los MTI tengan poco o ningún efecto sobre la prevalencia de la infección por *P. vivax* en comparación con no usar mosquiteros (razón de riesgos: 1,00; IC del 95% [0,75–1,34]; dos estudios; evidencia de certeza baja).

Los MTI reducen la tasa de incidencia de episodios graves de malaria en comparación con no usar mosquiteros (razón de tasas: 0,56; IC del 95% [0,38–0,82]; dos estudios; evidencia de certeza alta).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Sin mosquiteros	Intervención Mosquiteros tratados con insecticida	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Mortalidad por cualquier causa	Riesgo relativo 0.83 (CI 95% 0.77 – 0.89) Based on data from 129,714 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	33 por 1000 Diferencia:	27 por 1000 6 menos por 1000 (CI 95% 8 menos – 4 menos)	Alta	Los MTI o las cortinas reducen la mortalidad infantil por cualquier causa
Episodios de malaria por <i>P.</i> <i>falciparum</i> sin complicaciones	Riesgo relativo 0.54 (CI 95% 0.48 – 0.6) Based on data from 32,699 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	178 por 1000 Diferencia:	96 por 1000 82 menos por 1000 (CI 95% 93 menos – 71 menos)	Alta	Los MTI o las cortinas reducen la incidencia de episodios de malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones en comparación con no usar mosquiteros
Episodios de malaria por <i>P.</i> <i>falciparum</i> sin complicaciones (incidencia acumulada)	Riesgo relativo 0.44 (CI 95% 0.31 – 0.62) Based on data from 10,964 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	137 por 1000 Diferencia:	60 por 1000 77 menos por 1000 (CI 95% 95 menos – 52 menos)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ¹	Los MTI o las cortinas reducen probablemente la incidencia de episodios de malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones en comparación con no usar mosquiteros
Prevalencia de <i>P.</i> <i>falciparum</i>	Riesgo relativo 0.69 (CI 95% 0.54 – 0.89) Based on data from 17,860 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	120 por 1000 Diferencia:	83 por 1000 37 menos por 1000 (CI 95% 55 menos – 13	Alta	Los MTI o las cortinas reducen la prevalencia de la malaria por <i>P.</i> <i>falciparum</i> en comparación con no usar mosquiteros

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Sin mosquiteros	Intervención Mosquiteros tratados con insecticida	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Episodios de malaria por P. vivax sin complicaciones (incidencia acumulada)	Riesgo relativo 0.61 (CI 95% 0.48 – 0.77) Based on data from 10,972 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	149 por 1000 Diferencia:	menos) 91 por 1000 58 menos por 1000 (CI 95% 77 menos – 34 menos)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ²	Los MTI o las cortinas reducen la prevalencia de la malaria por P. falciparum en comparación con no usar mosquiteros
Prevalencia de P. vivax	Riesgo relativo 1 (CI 95% 0.75 – 1.34) Based on data from 9,900 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	130 por 1000 Diferencia:	130 por 1000 0 menos por 1000 (CI 95% 32 menos – 44 más)	Baja Debido a carácter indirecto grave. Debido a imprecisión grave ³	Es posible que los MTI tengan poco o ningún efecto sobre la prevalencia de la malaria por P. vivax en comparación con no usar mosquiteros
Episodios sin complicaciones de malaria por cualquier especie de Plasmodium	Riesgo relativo 0.5 (CI 95% 0.28 – 0.9) Based on data from 5,512 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	256 por 1000 Diferencia:	128 por 1000 128 menos por 1000 (CI 95% 184 menos – 26 menos)	Baja Debido a carácter indirecto muy grave ⁴	Los MTI o las cortinas pueden reducir la incidencia de episodios de malaria por cualquier especie Plasmodium sin complicaciones en comparación con no usar mosquiteros
Severe malaria episodes	Riesgo relativo 0.56 (CI 95% 0.38 – 0.82) Based on data from 31,173 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	15 por 1000 Diferencia:	8 por 1000 7 menos por 1000 (CI 95% 9 menos – 3 menos)	Alta	Los MTI o las cortinas reducen la incidencia de episodios de malaria grave

1. Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: ninguno. Sesgo de publicación: ninguno.
2. Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: ninguno. Sesgo de publicación: ninguno.
3. Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante. Sesgo de publicación: ninguno.
4. Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: muy importante. Imprecisión: ninguno. Sesgo de publicación: ninguno.

Imágenes Adjuntas

Referencias

44. Pryce J, Richardson M, Lengeler C : Insecticide-treated nets for preventing malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [Pubmed Journal Website](#)

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención: rociado residual intradomiciliario (RRI)
Comparador: sin RRI

Resumen

RRI frente a no usar RRI en zonas con transmisión de malaria intensa (tasa de inoculación entomológica [TIE] >1):

El RRI puede reducir la incidencia de la malaria en comparación a no usar RRI (razón de riesgos: 0,86; IC del 95% [0,77-0,95]; un estudio; evidencia de certeza baja).

El RRI puede reducir o no la prevalencia de los parásitos en comparación a no usar RRI (razón de riesgos: 0,94; IC del 95% [0,82-1,08]; un estudio; evidencia de certeza baja).

RRI frente a no usar RRI en zonas con transmisión inestable:

El RRI puede reducir la incidencia de la malaria en comparación con no usar RRI (razón de riesgos: 0,12; IC del 95% [0,04-0,31]; un estudio; evidencia de certeza baja).

El RRI puede reducir la prevalencia de los parásitos en comparación con no usar RRI (razón de riesgos: 0,24; IC del 95% [0,17-0,34]; un estudio; evidencia de certeza baja).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador sin RRI	Intervención RRI	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Incidencia de la malaria en menores de 5 años en zonas de transmisión intensa de la malaria	Riesgo relativo 0.86 (CI 95% 0.77 – 0.95) Based on data from 884 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	650 por 1000 Diferencia:	560 por 1000 90 menos por 1000 (CI 95% 150 menos – 40 menos)	Baja Debido a carácter indirecto grave. Debido a imprecisión grave ₁	
Prevalencia de los parásitos en menores de 5 años en zonas de transmisión intensa de la malaria	Riesgo relativo 0.94 (CI 95% 0.82 – 1.08) Based on data from 452 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	680 por 1000 Diferencia:	630 por 1000 50 menos por 1000 (CI 95% 130 menos – 50 más)	Baja Debido a carácter indirecto grave. Debido a imprecisión grave ₂	
Incidencia de la malaria en todas las edades en zonas de malaria inestable	Riesgo relativo 0.12 (CI 95% 0.04 – 0.31) Based on data from 18,261 in patients 1 estudios. (Randomized	50 por 1000 Diferencia:	10 por 1000 40 menos por 1000	Baja Debido a carácter indirecto grave. Debido a imprecisión grave	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador sin RRI	Intervención RRI	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Prevalencia de los parásitos en niños 5-15 años en zonas de malaria inestable	controlled) Riesgo relativo 0.24 (CI 95% 0.17 – 0.34) Based on data from 2,359 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	110 por 1000 Diferencia:	(CI 95% 50 menos – 40 menos) 30 por 1000 80 menos por 1000 (CI 95% 90 menos – 70 menos)	3 Baja Debido a carácter indirecto grave. Debido a imprecisión grave 4	

1. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.
2. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.
3. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.
4. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención: RRI
Comparador: MTI

Resumen

RRI frente a MTI en las zonas con transmisión intensa:

El RRI puede reducir la incidencia de la malaria en comparación con los MTI (razón de tasas: 0,88; IC del 95% [0,78–0,98]; un estudio; evidencia de certeza baja).

Puede haber poca o ninguna diferencia entre el RRI y los MTI en cuanto a la prevalencia de los parásitos (razón de riesgos: 1,06; IC del 95% [0,91–1,22]; un estudio; evidencia de certeza muy baja).

RRI frente a MTI en las zonas con transmisión inestable:

El RRI puede aumentar la incidencia de la malaria en comparación con los MTI (razón de tasas: 1,48; IC del 95% [1,37–1,60]; un estudio; evidencia de certeza baja).

El RRI I puede aumentar la prevalencia de los parásitos en comparación con los MTI (razón de riesgos: 1,70; IC del 95% [1,18–2,44]; un estudio; evidencia de certeza baja).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador MTI	Intervención RRI	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Incidencia de la malaria en menores de 5 años en zonas de transmisión intensa de la malaria	Riesgo relativo 0.88 (CI 95% 0.78 – 0.98) Based on data from 818 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	630 por 1000 Diferencia:	550 por 1000 80 menos por 1000 (CI 95% 140 menos – 10 menos)	Baja Debido a carácter indirecto grave. Debido a imprecisión grave ¹	
Prevalencia de los parásitos en menores de 5 años en zonas de transmisión intensa de la malaria	Riesgo relativo 1.06 (CI 95% 0.91 – 1.22) Based on data from 449 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	600 por 1000 Diferencia:	640 por 1000 40 más por 1000 (CI 95% 50 menos – 140 más)	Baja Debido a carácter indirecto grave. Debido a imprecisión grave ²	
Incidencia de la malaria en todas las edades en zonas de malaria inestable	Riesgo relativo 1.48 (CI 95% 1.37 – 1.6) Based on data from 88,100 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	30 por 1000 10 más por 1000 (CI 95% 10 más – 20 más)	Baja Debido a imprecisión grave. Debido a carácter indirecto grave ³	
Prevalencia de los parásitos en todas las edades en zonas de malaria inestable	Riesgo relativo 1.7 (CI 95% 1.18 – 2.44) Based on data from 52,934 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000 Diferencia:	0 por 1000 0 menos por 1000 (CI 95% 0 menos – 0 menos)	Baja Debido a carácter indirecto grave. Debido a imprecisión grave ⁴	

1. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.
2. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.
3. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.
4. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.

Imágenes Adjuntas

4.1.2. Combinación mosquiteros tratados con insecticida (MTI) y rociado residual intradomiciliario (RRI)

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención:	Rociado intradomiciliario residual (RRI) de tipo piretroide más mosquiteros tratados con insecticida (MTI)
Comparador:	MTI

Resumen

RRI además de MTI:

Se incluyeron cuatro ECA en la revisión sistemática. Los estudios se realizaron en Benín, Eritrea, Gambia y República Unida de Tanzania. Para el rociado residual intradomiciliario (RRI) de tipo piretroide + mosquiteros tratados con insecticida (MTI) en comparación con los MTI solos para la prevención de la malaria.

El empleo de RRI además de MTI tiene probablemente poco o ningún efecto en la incidencia de la malaria en comparación con los MTI solos (razón de tasas: 1,17; IC del 95% [0,92–1,46]; dos estudios; evidencia de certeza moderada).

El empleo de RRI además de MTI puede tener poco o ningún efecto en la prevalencia de los parásitos en comparación con los MTI solos (razón de posibilidades: 1,04; IC del 95% [0,73–1,48]; cuatro estudios; evidencia de certeza baja).

Se desconoce si el empleo de RRI además de MTI reduce la tasa de inoculación entomológica (TIE) en comparación con los MTI solos (razón de tasas: 0,57; IC del 95% [0,26–1,25]; dos estudios; evidencia de certeza muy baja).

El empleo de RRI además de MTI tiene probablemente poco o ningún efecto en la prevalencia de la anemia en comparación con los MTI solos (razón de posibilidades: 1,04; IC del 95% [0,83–1,30]; dos estudios; evidencia de certeza moderada).

Una **revisión** realizada en el 2014 sobre el despliegue del RRI en combinación con MTI (específicamente MTILD con piretroides solamente) aportó una evidencia indicativa de que, en entornos en los que hay una cobertura elevada de MTI y estos continúan siendo eficaces, el RRI puede tener una utilidad limitada para reducir la morbilidad y la mortalidad por malaria.

En consecuencia, se elaboró una **orientación de la OMS** para subrayar la necesidad de una aplicación de alta calidad de los MTI o del RRI, en vez de desplegar ambas intervenciones en la misma zona [54].

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador MTI	Intervención RRI de tipo piretroide más MTI	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Incidencia de la malaria	Riesgo relativo 1.17 (CI 95% 0.92 – 1.46) Based on data from 5,249 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	600 por 1000 Diferencia:	700 por 1000 100 más por 1000 (CI 95% 50 menos – 280 más)	Moderada Debido a imprecisión grave 1	El empleo de RRI con insecticidas piretroides además de MTI con piretroides tiene probablemente poco o ningún efecto en la incidencia de la malaria en comparación con los MTI con piretroides solamente

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador MTI	Intervención RRI de tipo piretroide más MTI	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Prevalencia de la malaria	Odds ratio 1.04 (CI 95% 0.73 – 1.48) Based on data from 34,530 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	180 por 1000 Diferencia:	190 por 1000 10 más por 1000 (CI 95% 40 menos – 70 más)	Baja Debido a incongruencia grave, Debido a imprecisión grave ²	El empleo de RRI con insecticidas piretroides además de MTI con piretroides puede tener poco o ningún efecto en la prevalencia de los parásitos en comparación con los MTI con piretroides solamente
Tasa de inoculación entomológica	Riesgo relativo 0.57 (CI 95% 0.26 – 1.25) Based on data from in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	1,170 por 1000 Diferencia:	670 por 1000 500 menos por 1000 (CI 95% 870 menos – 290 menos)	Muy baja Debido a incongruencia grave. Debido a imprecisión muy grave ³	No sabemos si hubo un efecto sobre la TIE con el empleo de RRI con insecticidas piretroides además de MTI con piretroides en comparación con los MTI con piretroides solamente
Prevalencia de la anemia (hemoglobina <8 g/dl)	Odds ratio 1.04 (CI 95% 0.83 – 1.3) Based on data from 12,940 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	50 por 1000 Diferencia:	50 por 1000 0 menos por 1000 (CI 95% 10 menos – 10 más)	Moderada Debido a imprecisión grave ⁴	El empleo de RRI con insecticidas piretroides además de MTI con piretroides tiene probablemente poco o ningún efecto en la prevalencia de la anemia en comparación con los MTI con piretroides solamente

1. **Imprecisión: importante.**
2. **Inconsistencia: importante. Imprecisión: importante.**
3. **Inconsistencia: importante. Imprecisión: muy importante.**
4. **Imprecisión: importante.**

Imágenes Adjuntas

Referencias

53. Choi L, Pryce J, Garner P : Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(5): [Pubmed Journal Website](#)

4.1.3. Intervenciones complementarias

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención:	Aplicación de larvicidas
Comparador:	Ninguna aplicación de larvicidas

Resumen**Aplicación de larvicidas frente a ninguna aplicación de larvicidas:**

Se incluyeron cuatro estudios en la revisión sistemática, de los cuales tan solo uno fue un ECA; los otros tres fueron estudios no aleatorizados. Los estudios se realizaron en Gambia, Kenya, República Unida de Tanzania y Sri Lanka.

Aplicación de larvicidas en hábitats acuáticos de los mosquitos de una superficie superior a 1 km²:

Se desconoce si la aplicación de larvicidas tiene un efecto sobre la incidencia de la malaria en comparación con ninguna aplicación de larvicidas (razón de posibilidades: 1,97; IC del 95% [1,39–2,81]; un estudio; evidencia de certeza muy baja).

Se desconoce si la aplicación de larvicidas tiene un efecto sobre la prevalencia de los parásitos en comparación con ninguna aplicación de larvicidas (razón de posibilidades: 1,49; IC del 95% [0,45–4,93]; un estudio; evidencia de certeza muy baja).

Aplicación de larvicidas en hábitats acuáticos de los mosquitos de una superficie inferior a 1 km²:

La aplicación de larvicidas reduce probablemente la incidencia de la malaria en comparación con ninguna aplicación de larvicidas (razón de tasas: 0,20; IC del 95% [0,16–0,25]; un estudio; evidencia de certeza moderada).

La aplicación de larvicidas puede reducir la prevalencia de los parásitos en comparación con ninguna aplicación de larvicidas (razón de posibilidades: 0,72; IC del 95% [0,58–0,89]; dos estudios; evidencia de certeza baja).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador No larvicidas	Intervención Larvicidas	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Incidencia de la malaria en zonas con hábitats de >1 km ²	Odds ratio 1.97 (CI 95% 1.39 – 2.81) Based on data from 1,793 in patients 1 estudios. (Observational)	230 por 1000 Diferencia:	370 por 1000 140 más por 1000 (CI 95% 70 más – 230 más)	Muy baja Debido a incongruencia grave. Debido a imprecisión grave ¹	No estamos seguros de los efectos sobre la incidencia de la malaria en zonas en las que los hábitats acuáticos de los mosquitos son de más de 1 km ²
Prevalencia de los parásitos en zonas con hábitats de >1 km ²	Odds ratio 1.49 (CI 95% 0.45 – 4.93) Based on data from 3,574 in patients 1 estudios. (Observational)	140 por 1000 Diferencia:	190 por 1000 50 más por 1000 (CI 95% 70 menos – 300 más)	Muy baja Debido a incongruencia grave. Debido a imprecisión grave ²	No estamos seguros de los efectos sobre la prevalencia de los parásitos en zonas en las que los hábitats acuáticos de los mosquitos son de más de 1 km ²
Incidencia de la malaria en zonas con hábitats de <1 km ²	Riesgo relativo 0.2 (CI 95% 0.16 – 0.25) Based on data from 4,649 in patients 1	230 por 1000 Diferencia:	50 por 1000 180 menos por	Moderada Debido a imprecisión grave ³	La aplicación de larvicidas reduce probablemente la incidencia de la malaria en comparación con

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador No larvicidas	Intervención Larvicidas	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Prevalencia de los parásitos en las zonas con hábitats de <1 km ²	estudios. (Randomized controlled)		1000 (CI 95% 190 menos – 170 menos)	Baja	ninguna aplicación de larvicidas en las zonas en las que los hábitats acuáticos de los mosquitos son de menos de 1 km ²
	Odds ratio 0.72 (CI 95% 0.58 – 0.89) (Observational)	120 por 1000 Diferencia:	90 por 1000 30 menos por 1000 (CI 95% 50 menos – 10 menos)		La aplicación de larvicidas puede reducir la prevalencia de los parásitos en comparación con ninguna aplicación de larvicidas en las zonas en las que los hábitats acuáticos de los mosquitos son de menos de 1 km ²

1. **Inconsistencia: importante. Imprecisión: importante.**
2. **Inconsistencia: importante. Imprecisión: muy importante.**
3. **Imprecisión: importante.**

Imágenes Adjuntas

Referencias

59. Choi L, Majambere S, Wilson AL : Larviciding to prevent malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(8): [Pubmed Journal Website](#)

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención: Manipulación del hábitat larvario (gestión del agua mediante aliviaderos a través de los ríos)
Comparador: Ninguna manipulación del hábitat larvario

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Ninguna manipulación del hábitat	Intervención Manipulación del hábitat	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Prevalencia de los parásitos de la malaria en niños de 2-10	Riesgo relativo 0.01 (CI 95% 0 – 0.16) Based on data from 866 in patients 1 estudios.	86 por 1000	0 por 1000	Muy baja Debido a riesgo de sesgo muy grave. Debido a	No estamos seguros de si el uso de aliviaderos como método de gestión del agua para la

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Ninguna manipulación del hábitat	Intervención Manipulación del hábitat	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
años de edad	(Observational)	Diferencia:	86 menos por 1000 (CI 95% 86 menos – 72 menos)	imprecisión muy grave ¹	manipulación del hábitat reduce la prevalencia de los parásitos de la malaria, en comparación con ninguna intervención

1. **Riesgo de sesgo: muy importante. Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: muy importante. Sesgo de publicación: ninguno.**

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención: Manipulación del hábitat larvario (gestión del agua mediante aliviaderos a través de los ríos) y RRI anual
Comparador: RRI anual

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador RRI	Intervención Manipulación del hábitat y RRI	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Incidencia de la malaria clínica	Based on data from in patients 1 estudios. (Observational)	The study did not report the number of participants in either arm. At baseline, the mean annual incidence rates were 1304 cases per 1000 children in control villages versus 786 per 1000 children in intervention villages. Following dam construction, a decline in malaria incidence was seen each year in the intervention villages (1000, 636.4, 181.8 and 181.8 per 1000 children), compared to increases in malaria incidence during the corresponding periods in the control villages.		Muy baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a imprecisión grave ¹	No estamos seguros de si el uso de compuertas de inundación en una presa como forma de gestión del agua para la manipulación del hábitat a través de los ríos redujo la incidencia de la malaria clínica en comparación con ninguna manipulación del hábitat en las zonas con RRI
Prevalencia de los parásitos de la malaria (todas las edades)	Based on data from in patients 1 estudios. (Observational)	At baseline there were 271 participants in the intervention group and 299 in the comparator group. The parasite prevalence in intervention villages and control villages during the pre-construction year were 17.6% and 18.9%, respectively. However, in subsequent years after construction of the dam, there was gradual and significant decline in parasite rate (P <		Muy baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a imprecisión muy grave ²	No estamos seguros de si la descarga de presas a través de compuertas en zonas en las que se usa un RRI tiene un efecto sobre la prevalencia de los parásitos de la malaria en comparación con la ausencia de descargas de presas

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador RRI	Intervención Manipulación del hábitat y RRI	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
		0.01) in intervention villages. (Data on numbers of participants at follow-up not provided)			

1. **Riesgo de sesgo: importante. Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: muy importante. Sesgo de publicación: ninguno.**
2. **Riesgo de sesgo: importante. Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: muy importante. Sesgo de publicación: ninguno.**

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

- Población:** Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
- Intervención:** Peces larvívoros
- Comparador:** No usar peces larvívoros

Resumen

Peces larvívoros frente a no usar peces larvívoros

Se incluyeron quince ECA en la revisión sistemática. Los estudios se realizaron en Comoras, Etiopía, India (tres estudios), Indonesia, Kenya, República de Corea (dos estudios), Sri Lanka (dos estudios), Sudán y Tayikistán (dos estudios).

Los hábitats acuáticos tratados fueron pozos, contenedores de agua domésticos, estanques y piscinas (siete estudios); estanques del lecho del río debajo de las presas (dos estudios); parcelas de arrozales (cuatro estudios) y canales (dos estudios).

Ningún estudio presentó datos sobre la malaria clínica, la TIE o la densidad de vectores adultos; 12 estudios presentaron datos de densidad de etapas inmaduras y cinco estudios presentaron el número de hábitats acuáticos positivos para etapas inmaduras de las especies de mosquitos vectores.

Los estudios no son apropiados para un análisis agrupado.

No se sabe si los peces larvívoros reducen la densidad de las etapas inmaduras de los vectores en comparación con la ausencia de peces larvívoros (datos sin consolidar; 12 estudios; evidencia de certeza muy baja).

Los peces larvívoros pueden reducir el número de zonas larvarias positivas para etapas inmaduras del vector en comparación con la ausencia de uso de peces larvívoros (datos sin consolidar; cinco estudios, evidencia de certeza baja).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador No usar peces larvívoros	Intervención Peces larvívoros	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Malaria clínica					Ningún estudio

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador No usar peces larvivoros	Intervención Peces larvivoros	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
(incidencia)					
Tasa de inoculación entomológica					Ningún estudio
Densidad de vectores de la malaria adultos					Ningún estudio
Densidad de las etapas inmaduras densidad de vectores de la malaria adultose los vectores en hábitats acuáticos (estudios cuasiexperiment ales)	Based on data from in patients 12 estudios. (Observational)	Not pooled. Variable effects reported.		Muy baja Debido a incongruencia grave ¹	No hay una evidencia clara que indique si los peces larvivoros reducen o no la densidad de mosquitos Anopheles inmaduros en las masas de agua
Zonas larvarias positivas para etapas inmaduras de los vectores (estudios cuasiexperiment ales)	Based on data from in patients 5 estudios. (Observational)	Not pooled. Positive effects reported		Muy baja	Los peces larvivoros pueden reducir el número de zonas larvarias positivas para mosquitos Anopheles inmaduros

1. Inconsistencia: importante.

Imágenes Adjuntas

Referencias

61. Walshe DP, Garner P, Adeel AA, Pyke GH, Burkot TR : Larvivorous fish for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;(12): [Pubmed Journal Website](#)

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención: Repelentes tópicos
Comparador: Placebo o no usar repelente tópico

Resumen

Repelentes tópicos frente a placebo o no usar repelente tópico:

Se incluyeron seis ECA en la revisión. Los estudios se realizaron en residentes en los siguientes países: Estado Plurinacional de Bolivia, Camboya, República Democrática Popular Lao y República Unida de Tanzania; y en grupos específicos en Pakistán (refugiados) y Tailandia (embarazadas).

Se desconoce si los repelentes tópicos tienen un efecto sobre la malaria clínica causada por *P. falciparum* (razón de riesgos: 0,65; IC del 95% [0,40–1,07]; tres estudios; evidencia de certeza muy baja).

Los repelentes tópicos pueden tener o no un efecto protector frente a la parasitemia de *P. falciparum* (razón de riesgos: 0,84; IC del 95% [0,64–1,12]; cuatro estudios; evidencia de certeza baja).

Los repelentes tópicos pueden aumentar el número de casos clínicos causados por *P. vivax* (razón de riesgos: 1,32; IC del 95% [0,99–1,76]; dos estudios; evidencia de certeza baja).

Los repelentes tópicos pueden tener o no un efecto protector frente a la parasitemia de *P. vivax* (razón de riesgos: 1,07; IC del 95% [0,80–1,41]; tres estudios; evidencia de certeza baja).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Placebo o no usar repelente tópico	Intervención Repelentes tópicos	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Malaria clínica (<i>P. falciparum</i>)	Riesgo relativo 0.65 (CI 95% 0.4 – 1.07) Based on data from 4,450 in patients 3 estudios.	39 por 1000 Diferencia:	25 por 1000 14 menos por 1000 (CI 95% 24 menos – 2 más)	Muy baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a imprecisión grave 1	No sabemos si los repelentes tópicos tienen un efecto en los casos de malaria causados por <i>P.</i> <i>falciparum</i> . Tenemos muy poca confianza en el cálculo del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del cálculo del efecto realizado.
Parasitemia (<i>P.</i> <i>falciparum</i>)	Riesgo relativo 0.84 (CI 95% 0.64 – 1.12) Based on data from 13,310 in patients 4	15 por 1000 Diferencia:	12 por 1000 3 menos por 1000	Baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a	Los repelentes tópicos pueden tener o no un efecto protector frente a la parasitemia de <i>P.</i>

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Placebo o no usar repelente tópico	Intervención Repelentes tópicos	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
	estudios.		(CI 95% 6 menos – 2 más)	imprecisión grave ²	falciparum. Nuestra confianza en el cálculo del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del cálculo del efecto realizado.
Malaria clínica (P. vivax)	Riesgo relativo 1.32 (CI 95% 0.99 – 1.76) Based on data from 3,996 in patients 2 estudios.	36 por 1000 Diferencia:	48 por 1000 12 más por 1000 (CI 95% 0 más – 28 más)	Baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a imprecisión grave ³	Los repelentes tópicos pueden aumentar el número de casos clínicos causados por P. vivax. Nuestra confianza en el cálculo del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del cálculo del efecto realizado.
Parasitaemia (P. vivax)	Riesgo relativo 1.07 (CI 95% 0.8 – 1.41) Based on data from 9,434 in patients 3 estudios.	18 por 1000 Diferencia:	19 por 1000 1 más por 1000 (CI 95% 4 menos – 7 más)	Baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a imprecisión grave ⁴	Los repelentes tópicos pueden tener o no un efecto protector frente a la parasitemia de P. vivax. Nuestra confianza en el cálculo del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del cálculo del efecto realizado.

1. **Riesgo de sesgo: importante. Inconsistencia: importante. Imprecisión: importante.**
2. **Riesgo de sesgo: importante. Imprecisión: importante.**
3. **Riesgo de sesgo: importante. Imprecisión: importante.**
4. **Riesgo de sesgo: importante. Imprecisión: importante.**

Imágenes Adjuntas

Referencias

62. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ : Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2): [Pubmed Journal Website](#)

Pregunta Clínica/ PICO

Población: AAdultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención: Ropa tratada con insecticida

Comparador: Placebo o ropa sin tratar

Resumen

Ropa tratada con insecticida frente a placebo o ropa sin tratar:

Se incluyeron dos ECA en la revisión sistemática. Los estudios se realizaron en grupos específicos de Colombia (personal militar) y Pakistán (refugiados afganos).

La ropa tratada con insecticida puede tener un efecto protector frente a la malaria clínica causada por *P. falciparum* (razón de riesgos: 0,49; IC del 95% [0,29–0,83]; dos estudios; evidencia de certeza baja).

La ropa tratada con insecticida puede tener un efecto protector frente a la malaria clínica causada por *P. vivax* (razón de riesgos: 0,64; IC del 95% [0,40–1,01]; dos estudios; evidencia de certeza baja).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Placebo o ropa sin tratar	Intervención Ropa tratada con insecticida	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Malaria clínica (<i>P. falciparum</i>)	Riesgo relativo 0.49 (CI 95% 0.29 – 0.83) Based on data from 997 in patients 2 estudios.	35 por 1000 Diferencia:	17 por 1000 18 menos por 1000 (CI 95% 25 menos – 6 menos)	Baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a imprecisión grave ¹	La ropa tratada con insecticida puede tener un efecto protector frente a la malaria causada por <i>P.</i> <i>falciparum</i> . Nuestra confianza en el cálculo del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del cálculo del efecto realizado.
Malaria clínica (<i>P. vivax</i>)	Riesgo relativo 0.64 (CI 95% 0.4 – 1.01) Based on data from 997 in patients 2 estudios.	116 por 1000 Diferencia:	74 por 1000 42 menos por 1000 (CI 95% 69 menos – 1 más)	Baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a imprecisión grave ²	La ropa tratada con insecticida puede tener un efecto protector contra la malaria causada por <i>P. vivax</i> . Nuestra confianza en el cálculo del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del cálculo del efecto realizado.

1. Riesgo de sesgo: importante. Imprecisión: importante.
2. Riesgo de sesgo: importante. Imprecisión: importante.

Imágenes Adjuntas

Referencias

62. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ : Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2): [PubMed Journal Website](#)

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención: Repelentes nebulizables
Comparador: Placebo o ninguna intervención de prevención de la malaria

Resumen

Repelentes nebulizables por el aire frente a placebo o ninguna intervención de prevención de la malaria:

Se incluyeron dos ECA en la revisión sistemática. Los estudios se realizaron en China e Indonesia.

Se desconoce si los repelentes nebulizables protegen frente a la parasitemia malárica (razón de riesgos: 0,24; IC del 95% [0,03-1,72]; dos estudios; evidencia de certeza muy baja).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Placebo o ninguna intervención	Intervención Repelentes nebulizables	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Parasitemia (todas las especies)	Riesgo relativo 0.24 (CI 95% 0.03 – 1.72) Based on data from 6,683 in patients 2 estudios.	10 por 1000 Diferencia:	2 por 1000 8 menos por 1000 (CI 95% 10 menos – 8 más)	Muy baja Debido a riesgo de sesgo grave, Debido a imprecisión grave ¹	No sabemos si los repelentes nebulizables protegen frente a la malaria. Tenemos muy poca confianza en el cálculo del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del cálculo del efecto realizado.

1. **Riesgo de sesgo: importante. Inconsistencia: importante. Imprecisión: importante.**

Imágenes Adjuntas

Referencias

62. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ : Mosquito repellents for malaria prevention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2): [Pubmed Journal Website](#)

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención: Rociado espacial
Comparador: Ningún rociado espacial

Resumen

Rociado de espacios frente a ningún rociado de espacios:

Se incluyeron en la revisión tres estudios de series cronológicas interrumpidas. Estos estudios se realizaron en Haití (malatión mediante aplicación aérea) e India (malatión aplicado con pulverizadores de mano; malatión aplicado con pulverizadores de mano y montados sobre vehículos). Se realizaron dos estudios comparativos de antes-después (un conglomerado por grupo) en El Salvador (piretrina y PBO aplicados con pulverizadores montados sobre vehículos) y en Malasia (alfacipermetrina aplicada con pulverizadores de mano).

Todos los estudios incluidos fueron estudios de observación, que se clasifican inicialmente como generadores de una evidencia de certeza baja. El riesgo de sesgo en los estudios hizo que la certeza de la evidencia se redujera, además, al grado muy bajo.

Se desconoce si el rociado de espacios causa una reducción de la incidencia de la malaria (razón de tasas del cambio: 1,03; IC del 95% [0,58-1,82]; cinco estudios; evidencia de certeza muy baja) (razón de tasas de la pendiente: 0,88; IC del 95% [0,81-0,94]; cinco estudios; evidencia de certeza muy baja).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Ningún rociado espacial	Intervención Rociado espacial	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Casos de malaria al mes (efecto instantáneo)	Riesgo relativo 1 (CI 95% 0.51 – 1.92) Based on data from in patients 1 estudios. (Observational)	6 por 1000 Diferencia:	6 por 1000 0 más por 1000 (CI 95% 3 menos – 6 más)	Muy baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a carácter indirecto grave, Debido a imprecisión grave. 1	No sabemos si el rociado de espacios causa un cambio inmediato en la tendencia de la incidencia de la malaria
Casos de malaria al mes (efecto después de 12 meses de seguimiento)	Riesgo relativo 0.85 (CI 95% 0.79 – 0.91) Based on data from in patients 1 estudios. (Observational)	6 por 1000 Diferencia:	1 por 1000 5 menos por 1000 (CI 95% 6 menos – 4 menos)	Muy baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a carácter indirecto grave., Debido a imprecisión grave. 2	No sabemos si el rociado de espacios causa un cambio en la pendiente de la incidencia de la malaria con el transcurso del tiempo

1. **Riesgo de sesgo: importante. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.**
2. **Riesgo de sesgo: importante. Evidencia indirecta: importante. Imprecisión: importante.**

Imágenes Adjuntas

Referencias

63. Pryce J, Choi L, Richardson M, Malone D : Insecticide space spraying for preventing malaria transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11): [PubMed Journal Website](#)

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Adultos y niños que viven en zonas con transmisión activa de malaria
Intervención:	Instalación de mallas en ventanas, cielorrasos, puertas y aleros con materiales sin tratar
Comparador:	Ninguna instalación de mallas en las casas

Resumen

Instalación de mallas en las casas frente a ninguna instalación de mallas en las casas:

Seis ECA cumplieron los criterios de inclusión; todos ellos se realizaron en el África subsahariana; tres aleatorizados por hogares, dos por pueblos y uno por comunidades. En el momento de publicar la revisión (enero de 2021), dos de los seis ensayos habían publicado sus resultados; ambos compararon casas con instalación de mallas (sin insecticida) con casas sin instalación de mallas. En un ensayo de Etiopía se evaluó la instalación de mallas en ventanas y puertas. En otro ensayo realizado en Gambia se evaluó la instalación completa de mallas (mallas en aleros, puertas y ventanas), así como la instalación de mallas en cielorrasos solamente.

La instalación de mallas puede reducir la incidencia de la malaria clínica causada por *Plasmodium falciparum* (razón de tasas 0,38, IC del 95% 0,18 a 0,82; 1 ensayo, 184 participantes, 219,3 años-persona; evidencia de certeza baja; estudio de Etiopía). En cuanto a la prevalencia de los parásitos de la malaria, la estimación puntual, según lo indicado por el estudio de Gambia, fue menor (RR 0,84, IC del 95% 0,60 a 1,17; 713 participantes, 1 ensayo; evidencia de certeza baja), y mostró un efecto sobre la anemia (RR 0,61, IC del 95% 0,42, 0,89; 705 participantes; 1 ensayo, evidencia de certeza moderada).

La instalación de mallas puede reducir la tasa de inoculación entomológica (TIE): ambos ensayos mostraron un valor calculado inferior en el grupo de intervención. En el ensayo de Gambia, hubo una diferencia media de la TIE entre las casas de referencia y las casas tratadas de entre 0,45 y 1,50 (los IC oscilaron entre -0,46 y 2,41; evidencia de certeza baja), en función del año del estudio y del grupo de tratamiento. En el ensayo de Etiopía se registró una diferencia media en la TIE de 4,57 favorable a la instalación de mallas (IC del 95% 3,81 a 5,33; evidencia de certeza baja).

Un análisis combinado de los ensayos puso de manifiesto que las personas que vivían en casas con una instalación completa de mallas tenían una probabilidad inferior de dormir bajo un mosquitero (RR 0,84 IC de 95% 0,65 a 1,09; 2 ensayos, 203 participantes). En un ensayo, el uso de mosquiteros para dormir fue también inferior en las casas con instalación de mallas en cielorrasos (RR 0,69, IC del 95% 0,50 a 0,95; 1 ensayo, 135 participantes).

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Ninguna instalación de mallas	Intervención Instalación de mallas	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Incidencia de malaria clínica causada por <i>P. falciparum</i>	Riesgo relativo 0.38 (CI 95% 0.18 – 0.82) Based on data from in patients 1 estudios. (Randomized controlled) Seguimiento: 6 months.	91 por 1000 Diferencia:	35 por 1000 56 menos por 1000 (CI 95% 75 menos – 21 menos)	Baja Debido a riesgo de sesgo grave. Debido a imprecisión grave 1	La instalación de mallas puede reducir la malaria clínica por <i>P. falciparum</i>
Prevalencia de los parásitos de la malaria	Riesgo relativo 0.84 (CI 95% 0.6 – 1.17) Based on data from 713 in patients 1 estudios. 2 (Randomized controlled) Seguimiento: 1 year.	234 por 1000 Diferencia:	197 por 1000 37 menos por 1000 (CI 95% 94 menos – 40 más)	Baja Debido a imprecisión grave 3	La instalación de mallas puede tener un efecto pequeño en la prevalencia de los parásitos de la malaria

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Ninguna instalación de mallas	Intervención Instalación de mallas	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Prevalencia de la anemia (concentración de hemoglobina <80 g/l)	Riesgo relativo 0.61 (CI 95% 0.42 – 0.89) Based on data from 705 in patients 1 estudios. ⁴ (Randomized controlled) Seguimiento: 1 year.	211 por 1000 Diferencia:	128 por 1000 82 menos por 1000 (CI 95% 122 menos – 23 menos)	Moderada Debido a imprecisión grave ⁵	La instalación de mallas reduce probablemente la prevalencia de la anemia
Tasa de inoculación entomológica (TIE)	Based on data from in patients 2 estudios. (Randomized controlled) Seguimiento: range 6 months to 2 years.	In one study, the mean difference in EIR between the control houses and treatment houses ranged from 0.45 to 1.50 (CIs ranged from -0.46 to 2.41), depending on the study year and treatment arm; in a second study, there was a mean difference in EIR of 4.57 (95% CI 3.81 to 5.33).		Baja Debido a imprecisión muy grave ⁶	La instalación de mallas puede reducir la TIE.

1. **Riesgo de sesgo: importante. Imprecisión: importante.**
2. Systematic review incluye los estudios: Kirby 2009. **Línea de base/comparador:** Control arm of reference used for intervention above.
3. **Imprecisión: importante.**
4. Systematic review incluye los estudios: Kirby 2009. **Línea de base/comparador:** Control arm of reference used for intervention above.
5. **Imprecisión: importante.**
6. **Imprecisión: muy importante.** the CIs around the mean estimates are very wide..

Imágenes Adjuntas

4.1.4. Otras consideraciones sobre el control de vectores

4.1.4.1. Situaciones especiales

4.1.4.2. Desafíos con respecto a la implementación

4.1.4.3. Seguimiento y evaluación del control de vectores

4.1.5. Necesidades de investigación

4.2. Quimioterapia preventiva y administración masiva de medicamentos

4.2.1. Tratamiento preventivo intermitente de la malaria durante el embarazo (TPle)

4.2.2. Tratamiento preventivo intermitente de la malaria en lactantes (TPII)

4.2.3. Quimioprevención estacional de la malaria (QEM)

5. MANEJO DE CASOS

5.1. Diagnóstico de la malaria

5.2. Tratamiento de la malaria sin complicaciones

5.2.1. Tratamiento combinado basado en la artemisinina

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Población: Pacientes con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (entornos donde la malaria es endémica en África)
Intervención: Dihidroartemisinina + piperquina una vez al día durante 3 días
Comparador: Arteméter + lumefantrina dos veces al día durante 3 días

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso terapéutico, sin ajuste por PCR ¹ 28 días	Riesgo relativo 0.34 (CI 95% 0.3 – 0.39) Based on data from 6,200 in patients 9 estudios. (Randomized controlled)	230 por 1000 Diferencia:	78 por 1000 152 menos por 1000 (CI 95% 161 menos – 140 menos)	Alta ₂	
Fracaso terapéutico, con ajuste por PCR ³ 28 días	Riesgo relativo 0.42 (CI 95% 0.29 – 0.62) Based on data from 5,417 in patients 9 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	13 por 1000 17 menos por 1000 (CI 95% 21 menos – 11	Alta ₄	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso terapéutico, sin ajuste por PCR ⁵ 63 días	Riesgo relativo 0.71 (CI 95% 0.65 – 0.78) Based on data from 3,200 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	450 por 1000 Diferencia:	menos) 320 por 1000 130 menos por 1000 (CI 95% 157 menos – 99 menos)	Alta ₆	
Fracaso terapéutico, con ajuste por PCR ⁷ 63 días	Riesgo relativo 0.72 (CI 95% 0.5 – 1.04) Based on data from 2,097 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	60 por 1000 Diferencia:	43 por 1000 17 menos por 1000 (CI 95% 30 menos – 2 más)	Alta ₈	

1. PCR unadjusted

2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Trials generally have little risk of bias. Exclusion of studies with high or unclear risk for selection bias or detection bias did not change the result.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: All the trials had similar results, and statistical heterogeneity was low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted in different transmission settings in east, west and southern Africa. Most studies were limited to children.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The 95% CI implies appreciable benefit, and the meta-analysis is adequately powered to detect this result.. **Sesgo de publicación: ninguno.**

3. PCR adjusted

4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Trials generally have little risk of bias. Exclusion of studies with high or unclear risk for selection bias or detection bias did not change the result.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: All the trials had similar results, and statistical heterogeneity was low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted in different transmission settings in east, west and southern Africa. Most studies were limited to children.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: Although there is a benefit in favour of dihydroartemisinin + piperazine, the PCR-adjusted treatment failure rate was < 5% with both drugs.. **Sesgo de publicación: ninguno.**

5. PCR unadjusted

6. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Trials generally have little risk of bias. Exclusion of studies with high or unclear risk for selection bias or detection bias did not change the result.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: At this time, there is inconsistency between trials; both show a benefit with dihydroartemisinin + piperazine, but the size of the benefit differs.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted in different transmission settings in east, west and southern Africa. Most studies were limited to children.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The 95% CI implies appreciable benefit, and the meta-analysis is adequately powered to detect this result.. **Sesgo de publicación: ninguno.**

7. PCR adjusted

8. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Trials generally have little risk of bias. Exclusion of studies with high or unclear risk for selection bias or detection bias did not change the result.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The treatment failure rate with dihydroartemisinin + piperazine was < 5% in both trials.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted in different transmission settings in east, west and southern Africa. Most studies were limited to children.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: Both ACTs performed well in these two trials, with low rates of treatment failure.. **Sesgo de publicación: ninguno.**

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Pacientes con malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones (entornos donde la malaria es endémica en África)
Intervención:	Dihidroartemisinina + piperquina una vez al día durante 3 días
Comparador:	Artesunato + mefloquina una vez al día durante 3 días

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato + mefloquina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso terapéutico, sin ajuste por PCR ¹ 28 días	Riesgo relativo 1.02 (CI 95% 0.28 – 3.72) Based on data from 3,487 in patients 8 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	20 por 1000 0 menos por 1000 (CI 95% 14 menos – 54 más)	Alta Debido a incongruencia grave ²	
Fracaso terapéutico, con ajuste por PCR ³ 28 días	Riesgo relativo 0.41 (CI 95% 0.21 – 0.8) Based on data from 3,467 in patients 8 estudios. (Randomized controlled)	10 por 1000 Diferencia:	4 por 1000 6 menos por 1000 (CI 95% 8 menos – 2 menos)	Alta Debido a incongruencia grave ⁴	
Fracaso terapéutico, sin ajuste por PCR ⁵ 63 días	Riesgo relativo 0.84 (CI 95% 0.69 – 1.03) Based on data from 2,715 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	120 por 1000 Diferencia:	101 por 1000 19 menos por 1000 (CI 95% 37 menos – 4 más)	Moderada Debido a incongruencia grave ⁶	
Fracaso terapéutico, con ajuste por PCR ⁷ 63 días	Riesgo relativo 0.5 (CI 95% 0.3 – 0.84) Based on data from 2,500 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	15 por 1000 15 menos por 1000 (CI 95% 21 menos – 5 menos)	Alta Debido a incongruencia grave ⁸	

1. PCR unadjusted

2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Trials generally have little risk of selection or detection bias. Exclusion of trials with high or unclear risk of bias did not change the result.. **Inconsistencia: importante.** Downgraded by 1 for serious

inconsistency: in six trials, very few recurrences of parasitaemia were found in both groups. Two trials conducted mainly in areas in Thailand with multi-drug resistance showed increased risks for recurrent parasitaemia with artesunate + mefloquine..

Evidencia indirecta: ninguno. No serious indirectness: The trials were conducted in adults and children in Cambodia, India, the Lao People's Democratic Republic, Myanmar, Thailand and Viet Nam.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: Overall, no significant difference between treatments; however, dihydroartemisinin + piperazine may be superior where P. falciparum is resistant to mefloquine.. **Sesgo de publicación: ninguno.**

3. PCR adjusted

4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Trials generally have little risk of selection or detection bias. Exclusion of trials with high or unclear risk of bias did not change the result.. **Inconsistencia: importante.** Downgraded by 1 for serious inconsistency: in six trials, very few recurrences of parasitaemia were found in both groups. Two trials conducted mainly in areas in Thailand with multi-drug resistance showed increased risks for recurrent parasitaemia with artesunate + mefloquine..

Evidencia indirecta: ninguno. No serious indirectness: The trials were conducted in adults and children in Cambodia, India, the Lao People's Democratic Republic, Myanmar, Thailand and Viet Nam.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: Overall, a statistically significant benefit with dihydroartemisinin + piperazine, although the benefit may be present only where there is resistance to mefloquine.. **Sesgo de publicación: ninguno.**

5. PCR unadjusted

6. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Trials generally have little risk of selection or detection bias. Exclusion of trials with high or unclear risk of bias did not change the result.. **Inconsistencia: importante.** Downgraded by 1 for serious inconsistency: of the five trials, one in Thailand in 2005 showed a statistically significant benefit with dihydroartemisinin + piperazine, one in Myanmar in 2009 showed a benefit with dihydroartemisinin + piperazine, and three found no difference.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted in adults and children in Cambodia, India, the Lao People's Democratic Republic, Myanmar and Thailand.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: Overall, no significant difference between treatments. Although some trials found statistically significant differences, these may not be clinically important.. **Sesgo de publicación: ninguno.**

7. PCR adjusted

8. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Trials generally have little risk of selection or detection bias. Exclusion of trials with high or unclear risk of bias did not change the result.. **Inconsistencia: importante.** Downgraded by 1 for serious inconsistency: Slight variation among trials, only one showing a statistically significant benefit with dihydroartemisinin + piperazine.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted in adults and children in Cambodia, India, the Lao People's Democratic Republic, Myanmar and Thailand.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: Overall, no significant difference between treatments. Although some trials found statistically significant differences, these may not be clinically important.. **Sesgo de publicación: ninguno.**

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Pacientes con malaria por P. falciparum sin complicaciones (entornos donde la malaria es endémica en África)
Intervención:	Dihidroartemisinina + piperquina
Comparador:	Arteméter + lumefantrina

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Eventos		6	10	Moderada	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperaquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
adversos graves (incluidas las muertes)	Based on data from 7,022 in patients 8 estudios. (Randomized controlled)	por 1000 Diferencia:	por 1000 4 más por 1000 CI 95%	Debido a imprecisión grave ¹	
Vómitos tempranos	Riesgo relativo Based on data from 2,695 in patients 3 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	30 por 1000 10 más por 1000 CI 95% 0 menos —	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ²	
Vómitos	Riesgo relativo Based on data from 6,761 in patients 9 estudios. (Randomized controlled)	90 por 1000 Diferencia:	90 por 1000 0 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ³	
Náuseas	Riesgo relativo Based on data from 547 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	20 por 1000 0 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ⁴	
Diarrea	Riesgo relativo Based on data from 4,889 in patients 7 estudios. (Randomized controlled)	120 por 1000 Diferencia:	120 por 1000 0 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ⁵	
Dolor abdominal	Riesgo relativo Based on data from 911 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	190 por 1000 Diferencia:	160 por 1000 30 menos por 1000 CI 95% 0 menos —	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ⁶	
Anorexia	Riesgo relativo Based on data from 3,834 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	150 por 1000 Diferencia:	140 por 1000 10 menos por 1000 CI 95% 0 menos —	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ⁷	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperaquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Cefalea	Riesgo relativo Based on data from 309 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	270 por 1000 Diferencia:	330 por 1000 60 más por 1000 CI 95% 0 menos —	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave 8	
Insomnio	Riesgo relativo Based on data from 547 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	10 por 1000 Diferencia:	30 por 1000 20 más por 1000 CI 95% 0 menos —	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave 9	
Mareo	Riesgo relativo Based on data from 547 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	40 por 1000 10 más por 1000 CI 95% 0 menos —	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave 10	
Somnolencia	Riesgo relativo Based on data from 384 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000 Diferencia:	0 por 1000 0 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave 11	
Debilidad	Riesgo relativo Based on data from 1,812 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	170 por 1000 Diferencia:	180 por 1000 10 más por 1000 CI 95% 0 menos —	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave 12	
Tos	Riesgo relativo Based on data from 4,342 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	420 por 1000 Diferencia:	420 por 1000 0 menos por 1000 CI 95% 0 menos —	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave 13	
Coriza	Riesgo relativo Based on data from 832 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	680 por 1000 Diferencia:	660 por 1000 20 menos por 1000 CI 95% 0 menos	Baja Debido a imprecisión grave 14	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperaquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Intervalo QT prolongado (evento adverso)	Riesgo relativo Based on data from 1,548 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	20 por 1000 10 menos por 1000 CI 95% 0 menos —	Baja Debido a imprecisión grave y riesgo de sesgo grave ¹⁵	
Intervalo QT prolongado (corrección de Bazett)	Riesgo relativo Based on data from 1,548 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	70 por 1000 Diferencia:	90 por 1000 20 más por 1000 CI 95% 0 menos —	Baja Debido a imprecisión grave y riesgo de sesgo grave ¹⁶	
Intervalo QT prolongado (corrección de Fridericia)	Riesgo relativo Based on data from 1,548 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000 Diferencia:	0 por 1000 0 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ¹⁷	
Prurito	Riesgo relativo Based on data from 2,033 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	40 por 1000 20 más por 1000 CI 95% 0 menos —	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ¹⁸	
Edema facial	Riesgo relativo Based on data from 384 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000 Diferencia:	0 por 1000 0 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ¹⁹	

- Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: All but one of the trials were open label; however, we did not downgrade for this outcome.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: No statistically significant difference was detected between treatments; however the sample size does not exclude the possibility of rare but clinically important differences..
- Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in

adults.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No effect found, and the CIs around the absolute effects exclude clinically important differences..

3. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No effect found, and the CIs around the absolute effects exclude clinically important differences..

4. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: There are limited data..

5. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No effect found, and the CIs around the absolute effects exclude clinically important differences..

6. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: The result does not reach statistical significance..

7. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No effect found, and the CIs around the absolute effects exclude clinically important differences..

8. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: The result does not reach statistical significance..

9. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: There are limited data..

10. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: There are limited data..

11. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: There are limited data..

12. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No effect found, and the CIs around the absolute effects exclude clinically important differences..

13. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No effect found, and the CIs around the absolute effects exclude clinically important differences..

14. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: All but one of the trials were open label; however, we did not downgrade for this outcome.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in

children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: The result does not reach statistical significance..

15. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: This trial was unblinded. Only a few of the recorded prolonged QT intervals were registered as adverse events, which removed the statistical significance. The reasons for this are unclear.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: This single trial was conducted in children in Burkina Faso, Kenya, Mozambique, Uganda and Zambia.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: The result does not reach statistical significance..

16. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: This trial was unblinded. Only a few of the recorded prolonged QT intervals were registered as adverse events, which removed the statistical significance. The reasons for this are unclear.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: This single trial was conducted in children in Burkina Faso, Kenya, Mozambique, Uganda and Zambia.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: The result does not reach statistical significance..

17. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: This trial was unblinded. Only a few of the recorded prolonged QT intervals were registered as adverse events, which removed the statistical significance. The reasons for this are unclear.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: This single trial was conducted in children in Burkina Faso, Kenya, Mozambique, Uganda and Zambia.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: The result does not reach statistical significance..

18. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No effect found, and the CIs around the absolute effects exclude clinically important differences..

19. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for risk of bias: The majority of trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: The finding is consistent across all trials. Statistical heterogeneity is low.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: The trials were conducted mainly in children in Africa; few trials in Asia or in adults.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: There are limited data..

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Pacientes con malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones (entornos donde la malaria es endémica en África)
Intervención:	Dihidroartemisinina + piperaquina
Comparador:	Artesunato + mefloquina

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato + mefloquina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperaquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Eventos adversos graves (incluidas las muertes)	Based on data from 3,522 in patients 8 estudios. (Randomized controlled)	8 por 1000 Diferencia:	9 por 1000 1 más por 1000 CI 95%	Moderada Debido a imprecisión grave 1	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato + mefloquina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperacuina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Eventos adversos graves (incluidas las muertes)	Riesgo relativo Based on data from 4,531 in patients 9 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	14 por 1000 6 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ²	
Vómitos tempranos	Riesgo relativo Based on data from 4,114 in patients 9 estudios. (Randomized controlled)	7 por 1000 Diferencia:	6 por 1000 1 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ³	
Vómitos	Riesgo relativo Based on data from 2,744 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	13 por 1000 Diferencia:	8 por 1000 5 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ⁴	
Anorexia	Riesgo relativo Based on data from 3,497 in patients 6 estudios. (Randomized controlled)	15 por 1000 Diferencia:	13 por 1000 2 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ⁵	
Diarrea	Riesgo relativo Based on data from 2,217 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	6 por 1000 Diferencia:	8 por 1000 2 más por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ⁶	
Dolor abdominal	Riesgo relativo Based on data from 3,887 in patients 7 estudios. (Randomized controlled)	11 por 1000 Diferencia:	11 por 1000 0 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ⁷	
Cefalea	Riesgo relativo Based on data from 2,039 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	12 por 1000 Diferencia:	10 por 1000 2 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e incongruencia grave ⁸	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato + mefloquina	Intervención Dihydroartemisi nina + piperarquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Mareo	Riesgo relativo Based on data from 4,531 in patients 9 estudios. (Randomized controlled)	36 por 1000 Diferencia:	26 por 1000 10 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ⁹	
Insomnio	Riesgo relativo Based on data from 2,551 in patients 6 estudios. (Randomized controlled)	21 por 1000 Diferencia:	10 por 1000 11 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ¹⁰	
Fatiga	Riesgo relativo Based on data from 872 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	8 por 1000 Diferencia:	3 por 1000 5 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave y carácter indirecto grave ¹¹	
Pesadillas	Riesgo relativo Based on data from 220 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	10 por 1000 Diferencia:	1 por 1000 9 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave y carácter indirecto grave ¹²	
Ansiedad	Riesgo relativo Based on data from 522 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	11 por 1000 Diferencia:	1 por 1000 10 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave y carácter indirecto grave ¹³	
Visión borrosa	Riesgo relativo Based on data from 464 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	9 por 1000 Diferencia:	4 por 1000 5 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave y carácter indirecto grave ¹⁴	
Tinnitus	Riesgo relativo Based on data from 220 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	9 por 1000 Diferencia:	4 por 1000 5 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave y carácter indirecto grave ¹⁵	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato + mefloquina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Palpitaciones	Riesgo relativo Based on data from 1,175 in patients 3 estudios. (Randomized controlled)	18 por 1000 Diferencia:	11 por 1000 7 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ¹⁶	
Tos	Riesgo relativo Based on data from 1,148 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	10 por 1000 Diferencia:	8 por 1000 2 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ¹⁷	
Disnea	Riesgo relativo Based on data from 220 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	9 por 1000 Diferencia:	3 por 1000 6 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ¹⁸	
Intervalo QT prolongado (evento adverso)	Riesgo relativo Based on data from 1,148 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	4 por 1000 Diferencia:	5 por 1000 1 más por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ¹⁹	
Intervalo QT prolongado (corrección de Bazett)	Riesgo relativo Based on data from 1,148 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	4 por 1000 Diferencia:	9 por 1000 5 más por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ²⁰	
Intervalo QT prolongado (corrección de Fridericia)n)	Riesgo relativo Based on data from 1,148 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	5 por 1000 Diferencia:	4 por 1000 1 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ²¹	
Artralgia	Riesgo relativo Based on data from 1,148 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	6 por 1000 Diferencia:	5 por 1000 1 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ²²	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato + mefloquina	Intervención Dihidroartemisi nina + piperarquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Mialgia	Riesgo relativo Based on data from 1,148 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	6 por 1000 Diferencia:	6 por 1000 0 menos por 1000 CI 95%	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ²³	
Urticaria	Riesgo relativo Based on data from 719 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	2 por 1000 Diferencia:	1 por 1000 1 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ²⁴	
Prurito	Riesgo relativo Based on data from 872 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	3 por 1000 Diferencia:	2 por 1000 1 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ²⁵	
Erupción	Riesgo relativo Based on data from 220 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	1 por 1000 Diferencia:	0 por 1000 1 menos por 1000 CI 95%	Baja Debido a riesgo de sesgo grave e imprecisión grave ²⁶	

- Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious risk of bias: Only eight of the 11 reports made any comment on serious adverse events. None of these eight trials was blinded. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: None of the eight trials found statistically significant differences. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for imprecision: These trials do not exclude the possibility of rare but clinically important adverse effects.
- Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect.
- Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: None of the eight trials found statistically significant differences. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The 95% CI around the absolute effect is narrow and excludes clinically important differences.
- Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect.
- Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity.

Evidencia indirecta: ninguno. No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: This result does not reach statistical significance..

6. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity..

Evidencia indirecta: ninguno. No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect..

7. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity..

Evidencia indirecta: ninguno. No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No difference was found between treatments, and the sample is large enough for detection of any differences..

8. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: importante.** Downgraded by 1 for serious inconsistency: There is moderate heterogeneity among trials.. **Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America..

Imprecisión: ninguno. No serious imprecision: The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect..

9. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity..

Evidencia indirecta: ninguno. No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect..

10. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity..

Evidencia indirecta: ninguno. No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect..

11. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity..

Evidencia indirecta: importante. Downgraded by 1 for serious indirectness: Only two trials assessed this outcome.. **Imprecisión: ninguno.**

12. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** **Evidencia indirecta: importante.** Downgraded by 1 for serious indirectness: Only two trials assessed this outcome.. **Imprecisión: ninguno.**

13. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** **Evidencia indirecta: importante.** Downgraded by 1 for serious indirectness: Only two trials assessed this outcome.. **Imprecisión: ninguno.**

14. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** **Evidencia indirecta: importante.** Downgraded by 1 for serious indirectness: Only two trials assessed this outcome.. **Imprecisión: ninguno.**

15. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** **Evidencia indirecta: importante.** Downgraded by 1 for serious indirectness: Only two trials assessed this outcome.. **Imprecisión: ninguno.**

16. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** No serious inconsistency: This finding was consistent across trials, with no significant statistical heterogeneity..

Evidencia indirecta: ninguno. No serious indirectness: These trials included both adults and children and were conducted in Asia and South America.. **Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect..

17. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno.** **Evidencia indirecta: ninguno.** **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: This result does not reach statistical significance..

18. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia:**

ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: importante. Downgraded by 1 for imprecision: Limited data available, and the result is not statistically significant..

19. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: This trial is unblinded. Only a few of the recorded prolonged QT intervals were registered as adverse events, which removed the statistical significance. The reasons for this are unclear.. **Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: This single large trial was conducted in adults and children in India, the Lao People's Democratic Republic and Thailand.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: This result does not reach statistical significance..

20. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: This single large trial was conducted in adults and children in India, the Lao People's Democratic Republic and Thailand.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: This result does not reach statistical significance..

21. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno.** No serious indirectness: This single large trial was conducted in adults and children in India, the Lao People's Democratic Republic and Thailand.. **Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for serious imprecision: This result does not reach statistical significance..

22. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label. Downgraded by 1 for serious risk of bias: This trial is unblinded. Only a few of the recorded prolonged QT intervals were registered as adverse events, which removed the statistical significance. The reasons for this are unclear. 15 . **Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No difference was found between treatments, and the sample is large enough for detection of any differences..

23. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label. Downgraded by 1 for serious risk of bias: This trial is unblinded. Only a few of the recorded prolonged QT intervals were registered as adverse events, which removed the statistical significance. The reasons for this are unclear.. **Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: ninguno.** No serious imprecision: No difference was found between treatments, and the sample is large enough for detection of any differences..

24. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for imprecision: Limited data available, and the result is not statistically significant..

25. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for imprecision: Limited data available, and the result is not statistically significant..

26. **Riesgo de sesgo: importante.** Downgraded by 1 for serious risk of bias: All trials were open label.. **Inconsistencia: ninguno. Evidencia indirecta: ninguno. Imprecisión: importante.** Downgraded by 1 for imprecision: Limited data available, and the result is not statistically significant..

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Adultos y niños con malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones (zonas donde la malaria es endémica en África y Asia)
Intervención:	Artesunato + pironaridina una vez al día durante 3 días
Comparador:	Arteméter + lumefantrina dos veces al día durante 3 días

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Artesunato + pironaridina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso terapéutico el día 28 (sin ajuste por PCR)	Riesgo relativo 0.6 (CI 95% 0.4 – 0.9) Based on data from 1,720 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	70 por 1000 Diferencia:	42 por 1000 28 menos por 1000 (CI 95% 42 menos – 7 menos)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ¹	
Fracaso terapéutico el día 28 (con ajuste por PCR)	Riesgo relativo 1.69 (CI 95% 0.56 – 5.1) Based on data from 1,650 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	10 por 1000 Diferencia:	17 por 1000 7 más por 1000 (CI 95% 4 menos – 41 más)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ²	
Fracaso terapéutico el día 42 (sin ajuste por PCR)	Riesgo relativo 0.85 (CI 95% 0.53 – 1.36) Based on data from 1,691 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	170 por 1000 Diferencia:	145 por 1000 25 menos por 1000 (CI 95% 80 menos – 61 más)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ³	
Fracaso terapéutico el día 42 (con ajuste por PCR)	Riesgo relativo 1.53 (CI 95% 0.73 – 3.19) Based on data from 1,472 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	31 por 1000 11 más por 1000 (CI 95% 5 menos – 44 más)	Baja Debido a carácter indirecto grave e incongruencia grave ⁴	

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Both studies were well conducted with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** The trend was towards benefit with artesunate + pyronaridine in both trials but reached statistical significance in only one. **Evidencia indirecta: importante.** The two trials were conducted in children aged 3 months–12 years in study sites in Africa and Asia. In both trials, only 152 children aged < 5 years received artesunate + pyronaridine, and only 115 children in total were randomized to artesunate + pyronaridine in Asia. Further, adequately powered studies in children in Africa and adults and children in Asia would be needed to generalize this result. **Imprecisión: ninguno.** The result is statistically significant and the meta-analysis is adequately powered; however, these multi-centred trials are underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.

2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Both studies were well conducted with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** The trend was towards benefit with artesunate + pyronaridine in both trials but reached statistical significance in only one. **Evidencia indirecta: importante.** The two trials were conducted in children aged 3 months–12 years in study sites in Africa and Asia. In both trials, only 152 children aged < 5 years received artesunate + pyronaridine, and only 115 children in total were randomized to artesunate + pyronaridine in Asia. Further, adequately powered studies in children in Africa and adults and children in Asia would be needed to generalize this result. **Imprecisión: ninguno.** No substantial difference found between the two ACTs; however, these multi-centred trials are underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.

3. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Both studies were well conducted with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** The trend was towards benefit with artesunate + pyronaridine in both trials but reached statistical significance in only one. **Evidencia indirecta: importante.** The two trials were conducted in children aged 3 months–12 years in study sites in Africa and Asia. In both trials, only 152 children aged < 5 years received artesunate + pyronaridine, and only 115 children in total were randomized to artesunate + pyronaridine in Asia. Further, adequately powered studies in children in Africa and adults and children in Asia would be needed to generalize this result. **Imprecisión: ninguno.** No substantial difference found between the two ACTs; however, these multi-centred trials are underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.
4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Both studies were well conducted with low risk of bias. **Inconsistencia: importante.** Although statistical heterogeneity was low, PCR-adjusted treatment failure was > 5% in the one study with children aged < 5 years. **Evidencia indirecta: importante.** The two trials were conducted in children aged 3 months–12 years in study sites in Africa and Asia. In both trials, only 152 children aged < 5 years received artesunate + pyronaridine, and only 115 children in total were randomized to artesunate + pyronaridine in Asia. Further, adequately powered studies in children in Africa and adults and children in Asia would be needed to generalize this result. **Imprecisión: ninguno.** No substantial difference found between the two ACTs; however, these multi-centred trials are underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Personas con malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones (zonas donde la malaria es endémica en África y Asia)
Intervención:	Artesunato + pironaridina una vez al día durante 3 días
Comparador:	Artesunato + mefloquina una vez al día durante 3 días

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato + mefloquina	Intervención Artesunato + pironaridina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso terapéutico el día 28 (sin ajuste por PCR)	Riesgo relativo 0.35 (CI 95% 0.17 – 0.73) Based on data from 1,200 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	40 por 1000 Diferencia:	14 por 1000 26 menos por 1000 (CI 95% 33 menos – 11 menos)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ¹	
Fracaso terapéutico el día 28 (con ajuste por PCR)	Riesgo relativo 0.38 (CI 95% 0.14 – 1.02) Based on data from 1,187 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	8 por 1000 12 menos por 1000 (CI 95% 17 menos – 0 menos)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ²	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato + mefloquina	Intervención Artesunato + pironaridina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso terapéutico el día 42 (sin ajuste por PCR)	Riesgo relativo 0.86 (CI 95% 0.57 – 1.31) Based on data from 1,146 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	80 por 1000 Diferencia:	69 por 1000 11 menos por 1000 (CI 95% 34 menos – 25 más)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ³	
Fracaso terapéutico el día 42 (con ajuste por PCR)	Riesgo relativo 1.64 (CI 95% 0.89 – 3) Based on data from 1,116 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	40 por 1000 Diferencia:	66 por 1000 26 más por 1000 (CI 95% 4 menos – 80 más)	Baja Debido a carácter indirecto grave ⁴	

- Riesgo de sesgo: ninguno.** This study was well conducted with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** Not applicable, as only one trial. **Evidencia indirecta: importante.** Of the 1271 children and adults aged > 5 years enrolled in this study, 81.3% (1033) were enrolled and treated in study sites in Asia (Cambodia, India, Thailand, Viet Nam) and only 18.7% (237) in Africa (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, United Republic of Tanzania). Further studies in African children are necessary to generalize this result. **Imprecisión: ninguno.** The result is statistically significant, and the meta-analysis is adequately powered; however, this multi-centred trial is underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** This study was well conducted with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** Not applicable, as only one trial. **Evidencia indirecta: importante.** Of the 1271 children and adults aged > 5 years enrolled in this study, 81.3% (1033) were enrolled and treated in study sites in Asia (Cambodia, India, Thailand, Viet Nam) and only 18.7% (237) in Africa (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, United Republic of Tanzania). Further studies in African children are necessary to generalize this result. **Imprecisión: ninguno.** No clinically important differences found between ACTs; however, this multi-centred trial is underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** This study was well conducted with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** Not applicable, as only one trial. **Evidencia indirecta: importante.** Of the 1271 children and adults aged > 5 years enrolled in this study, 81.3% (1033) were enrolled and treated in study sites in Asia (Cambodia, India, Thailand, Viet Nam) and only 18.7% (237) in Africa (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, United Republic of Tanzania). Further studies in African children are necessary to generalize this result. **Imprecisión: ninguno.** No clinically important differences found between ACTs; however, this multi-centred trial is underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** This study was well conducted with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** Not applicable, as only one trial. **Evidencia indirecta: importante.** Of the 1271 children and adults aged > 5 years enrolled in this study, 81.3% (1033) were enrolled and treated in study sites in Asia (Cambodia, India, Thailand, Viet Nam) and only 18.7% (237) in Africa (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, United Republic of Tanzania). Further studies in African children are necessary to generalize this result. **Imprecisión: ninguno.** No clinically important differences found between ACTs; however, this multi-centred trial is underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Personas con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (entornos de transmisión alta y baja de la

malaria por *P. falciparum* y por *P. vivax*)

Intervención: Pironaridina sola o con un derivado de artemisinina

Comparador: Otro medicamento antimalárico

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Otro medicamento antimalárico	Intervención Pironaridina sola o con un derivado de artemisinina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Actividad alanina- aminotransamin asa elevada (toxicidad de grado 3, 4)	Riesgo relativo 4.17 (CI 95% 1.38 – 12.61) Based on data from 3,523 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	2 por 1000 Diferencia:	8 por 1000 6 más por 1000 (CI 95% 1 más – 23 más)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ¹	
Actividad de aspartato- aminotransferas a elevada (toxicidad de grado 3, 4)	Riesgo relativo 4.08 (CI 95% 1.17 – 14.26) Based on data from 3,528 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	2 por 1000 Diferencia:	8 por 1000 6 más por 1000 (CI 95% 0 menos – 27 más)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ²	
Actividad de fosfatasa alcalina elevada (toxicidad de grado 3, 4)	Riesgo relativo 0.62 (CI 95% 0.15 – 2.51) Based on data from 2,606 in patients 3 estudios. (Randomized controlled)	2 por 1000 Diferencia:	1 por 1000 1 menos por 1000 (CI 95% 2 menos – 3 más)	Moderada Debido a carácter indirecto grave ³	
Bilirrubina elevada (toxicidad de grado 3, 4)	Riesgo relativo 1.92 (CI 95% 0.59 – 6.24) Based on data from 3,067 in patients 3 estudios. (Randomized controlled)	3 por 1000 Diferencia:	6 por 1000 3 más por 1000 (CI 95% 1 menos – 16 más)	Baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión grave ⁴	

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The studies were well conducted, although the data analysis was not clearly independent of the drug manufacturer in three of the studies. **Inconsistencia: ninguno.** Statistical heterogeneity was low. **Evidencia indirecta: importante.** Only 232 children aged < 5 years were included in these trials. **Imprecisión: ninguno.** The 95% CI is wide, and there are few events. Larger trials would be necessary for the group to have full confidence in this result, but it was not downgraded.

2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The studies were well conducted, although the data analysis was not clearly independent of the drug manufacturer in three of the studies. **Inconsistencia: ninguno.** Statistical heterogeneity was low. **Evidencia**

indirecta: importante. Only 232 children aged < 5 years were included in these trials. **Imprecisión: ninguno.** The 95% CI is wide, and there are few events. Larger trials would be necessary for the group to have full confidence in this result, but it was not downgraded.

3. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The studies were well conducted, although the data analysis was not clearly independent of the drug manufacturer in three of the studies. **Inconsistencia: ninguno.** Statistical heterogeneity was low. **Evidencia indirecta: importante.** Only 232 children aged < 5 years were included in these trials. **Imprecisión: ninguno.** The 95% CI is narrow and probably excludes clinically important differences.

4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The studies were well conducted, although the data analysis was not clearly independent of the drug manufacturer in three of the studies. **Inconsistencia: ninguno.** Statistical heterogeneity was low. **Evidencia indirecta: importante.** Only 232 children aged < 5 years were included in these trials. **Imprecisión: importante.** The 95% CI is wide and includes no difference in clinically important effects.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Adultos y niños con malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones (entornos donde la malaria es endémica)
Intervención:	Artemisinina + naftoquina; esquema de 1 día
Comparador:	Arteméter + lumefantrina dos veces al día durante 3 días

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Artemisinina + naftoquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso terapéutico el día 28 (sin ajuste por PCR)	Riesgo relativo 1.54 (CI 95% 0.27 – 8.96) Based on data from 297 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	10 por 1000 Diferencia:	15 por 1000 5 más por 1000 (CI 95% 7 menos – 80 más)	Muy baja Due to serious indirectness and very serious imprecision ¹	
Fracaso terapéutico el día 28 (con ajuste por PCR)	Riesgo relativo 3.25 (CI 95% 0.13 – 78.69) Based on data from 295 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000 Diferencia:	0 por 1000 0 menos por 1000 (CI 95% 0 menos – 0 menos)	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ²	
Desaparición de la fiebre: fiebre el día 2	Riesgo relativo 5.9 (CI 95% 0.73 – 47.6) Based on data from 123 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	118 por 1000 98 más por 1000 (CI 95% 5 menos – 932 más)	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ³	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Arteméter + lumefantrina	Intervención Artemisinina + naftoquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Eliminación de los parásitos: parasitemia el día 2	Riesgo relativo 0.15 (CI 95% 0.01 – 2.92) Based on data from 297 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	3 por 1000 17 menos por 1000 (CI 95% 20 menos – 38 más)	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ⁴	
Gametocitemia el día 7	Riesgo relativo 1.97 (CI 95% 0.18 – 21.14) Based on data from 123 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000 Diferencia:	39 por 1000 19 más por 1000 (CI 95% 16 menos – 403 más)	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ⁵	

- Riesgo de sesgo: ninguno.** One study adequately concealed allocation and thus had a low risk of selection bias. In the other study, the process of randomization and allocation concealment was unclear. **Inconsistencia: ninguno.** Statistical heterogeneity was low. **Evidencia indirecta: importante.** Only two studies, in Benin and Cote d'Ivoire, evaluated this comparison. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** Demonstration of non-inferiority at 95% efficacy would require a sample size of 472. Both trials are significantly underpowered.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** One study adequately concealed allocation and thus had a low risk of selection bias. In the other study, the process of randomization and allocation concealment was unclear. **Inconsistencia: ninguno.** Statistical heterogeneity was low. **Evidencia indirecta: importante.** Only two studies, in Benin and Cote d'Ivoire, evaluated this comparison. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** Demonstration of non-inferiority at 95% efficacy would require a sample size of 472. Both trials are significantly underpowered.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** This study adequately concealed allocation and thus had a low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** Study in Cote d'Ivoire. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** This trial was small and the result has a very wide 95% confidence interval, including appreciable benefit and harm.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** One study adequately concealed allocation and thus had a low risk of selection bias. In the other study, the process of randomization and allocation concealment was unclear. **Inconsistencia: ninguno.** Statistical heterogeneity was low. **Evidencia indirecta: importante.** Only two studies, in Benin and Cote d'Ivoire, evaluated this comparison. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** The result has a very wide 95% confidence interval, including appreciable benefit and harm.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** This study adequately concealed allocation and thus had a low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** Study in Cote d'Ivoire. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** This trial was small and the result has a very wide 95% confidence interval, including appreciable benefit and harm.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (entornos donde la malaria es endémica)
Intervención: Artemisinina + naftoquina; esquema de 1 día
Comparador: La dihidroartemisinina + la piperaquina; curso de 3 días

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador La dihidroartemisi nina + la piperaquina	Intervención Artemisinina + naftoquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso terapéutico el día 28 (sin ajuste por PCR)	Riesgo relativo Based on data from 143 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000	0 por 1000 CI 95% 0 menos –	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ¹	
Fracaso terapéutico el día 28 (con ajuste por PCR)	Riesgo relativo Based on data from 143 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000	0 por 1000 CI 95% 0 menos –	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ²	
Fracaso terapéutico el día 42 (sin ajuste por PCR)	Riesgo relativo 0.91 (CI 95% 0.13 – 6.26) Based on data from 143 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	27 por 1000 3 menos por 1000 (CI 95% 26 menos – 158 más)	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ³	
Fracaso terapéutico el día 42 (con ajuste por PCR)	Riesgo relativo 0.19 (CI 95% 0.01 – 3.82) Based on data from 141 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	6 por 1000 24 menos por 1000 (CI 95% 30 menos – 85 más)	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ⁴	
Desaparición de la fiebre: fiebre el día 2	Riesgo relativo Based on data from 144 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000	0 por 1000 CI 95%	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ⁵	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador La dihidroartemisi nina + la piperaquina	Intervención Artemisinina + naftoquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Eliminación de los parásitos: parasitemia el día 2	Riesgo relativo 6.29 (CI 95% 0.33 – 119.69) Based on data from 144 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000	40 por 1000 CI 95%	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ⁶	
Gametocitemia: el día 7	Riesgo relativo 1.38 (CI 95% 0.52 – 3.7) Based on data from 144 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	80 por 1000 Diferencia:	110 por 1000 30 más por 1000 (CI 95% 38 menos – 216 más)	Muy baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión muy grave ⁷	

- Riesgo de sesgo: ninguno.** Although the description of the randomization procedure is vague, this trial is probably at low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** This comparison has been evaluated in only a single setting. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** Demonstration of non-inferiority at 95% efficacy would require a sample size of 472. This trial is significantly underpowered.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Although the description of the randomization procedure is vague, this trial is probably at low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** This comparison has been evaluated in only a single setting. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** Demonstration of non-inferiority at 95% efficacy would require a sample size of 472. This trial is significantly underpowered.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Although the description of the randomization procedure is vague, this trial is probably at low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** This comparison has been evaluated in only a single setting. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** Demonstration of non-inferiority at 95% efficacy would require a sample size of 472. This trial is significantly underpowered.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Although the description of the randomization procedure is vague, this trial is probably at low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** This comparison has been evaluated in only a single setting. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** Demonstration of non-inferiority at 95% efficacy would require a sample size of 472. This trial is significantly underpowered.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Although the description of the randomization procedure is vague, this trial is probably at low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** This comparison has been evaluated in only a single setting. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** This trial is small. No participants in either group had fever on day 2.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Although the description of the randomization procedure is vague, this trial is probably at low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** This comparison has been evaluated in only a single setting. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** The result has a very wide 95% confidence interval, including appreciable benefit and harm.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Although the description of the randomization procedure is vague, this trial is probably at low risk of selection bias. **Evidencia indirecta: importante.** This comparison has been evaluated in only a single setting. Further studies in additional settings are required before this result can be generalized. **Imprecisión: muy importante.** The result has a very wide 95% confidence interval, including appreciable benefit and harm.

Imágenes Adjuntas

5.2.2. Duración del tratamiento

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Adultos y niños con malaria sin complicaciones (entornos donde la malaria es endémica)
Intervención:	Artesunato a dosis de 4 mg/kg de pc una vez al día durante 3 días más sulfadoxina–pirimetamina el día 1
Comparador:	Artesunato a dosis de 4 mg/kg de pc una vez al día durante 1 día más sulfadoxina–pirimetamina el día 1

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato 1 día más sulfadoxina–piri metamina	Intervención Artesunato 3 días más sulfadoxina–piri metamina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Fracaso parasitológico 14 días	Riesgo relativo 0.36 (CI 95% 0.27 – 0.5) Based on data from 1,276 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	19 por 1000	7 por 1000	Alta 1	
Fracaso parasitológico, sin ajuste por PCR 28 días	Riesgo relativo 0.62 (CI 95% 0.54 – 0.71) Based on data from 1,260 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	47 por 1000	29 por 1000	Alta 2	*El riesgo correspondiente calculado es diferente de lo que se indica en el documento de la OMS*
Fracaso parasitológico, con ajuste por PCR 28 días	Riesgo relativo 0.45 (CI 95% 0.36 – 0.55) Based on data from 1,202 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	33 por 1000	15 por 1000	Alta 3	*El riesgo correspondiente calculado es diferente de lo que se indica en el documento de la OMS*
Gametocitemia 7 días	Riesgo relativo 0.74 (CI 95% 0.58 – 0.93) Based on data from 1,260 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	20 por 1000	15 por 1000	Alta 4	
Gametocitemia 14 días	Riesgo relativo 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.14)	11	9	Alta 5	*El riesgo correspondiente

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato 1 día más sulfadoxina-piri metamina	Intervención Artesunato 3 días más sulfadoxina-piri metamina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
	Based on data from 1,199 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	por 1000 Diferencia:	por 1000 2 menos por 1000 (CI 95% 5 menos – 2 más)		calculado es diferente de lo que se indica en el documento de la OMS*
Gametocitemia 28 días	Riesgo relativo 0.36 (CI 95% 0.14 – 0.92) Based on data from 898 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	3 por 1000 Diferencia:	1 por 1000 2 menos por 1000 (CI 95% 3 menos – 0 menos)	Moderada Due to serious imprecision ⁶	

- Inconsistencia: ninguno.** All four studies found reductions with 3 days of artesunate, although there was some variation in the size of this effect. **Evidencia indirecta: ninguno.** The four trials were conducted in children with uncomplicated P. falciparum malaria in the Gambia, Kenya, Malawi and Uganda. The same screening methods and inclusion criteria were used. Sulfadoxine-pyrimethamine was the partner antimalarial drug in all four trials. Resistance to sulfadoxine-pyrimethamine was noted at three study sites, parasitological failure with sulfadoxine-pyrimethamine alone being seen in 10–13% of participants in the Gambia, 27% in Kenya and 25% in Uganda. **Imprecisión: ninguno.** The confidence intervals are narrow, and the intervals comprise clinically important effects. No serious imprecision: The confidence intervals are narrow and do not include no effect.
- Inconsistencia: ninguno.** All four studies found reductions with 3 days of artesunate, although there was some variation in the size of this effect. **Evidencia indirecta: ninguno.** The four trials were conducted in children with uncomplicated P. falciparum malaria in the Gambia, Kenya, Malawi and Uganda. The same screening methods and inclusion criteria were used. Sulfadoxine-pyrimethamine was the partner antimalarial drug in all four trials. Resistance to sulfadoxine-pyrimethamine was noted at three study sites, parasitological failure with sulfadoxine-pyrimethamine alone being seen in 10–13% of participants in the Gambia, 27% in Kenya and 25% in Uganda. **Imprecisión: ninguno.** The confidence intervals are narrow, and the intervals comprise clinically important effects. No serious imprecision: The confidence intervals are narrow and do not include no effect.
- Inconsistencia: ninguno.** All four studies found reductions with 3 days of artesunate, although there was some variation in the size of this effect. **Evidencia indirecta: ninguno.** The four trials were conducted in children with uncomplicated P. falciparum malaria in the Gambia, Kenya, Malawi and Uganda. The same screening methods and inclusion criteria were used. Sulfadoxine-pyrimethamine was the partner antimalarial drug in all four trials. Resistance to sulfadoxine-pyrimethamine was noted at three study sites, parasitological failure with sulfadoxine-pyrimethamine alone being seen in 10–13% of participants in the Gambia, 27% in Kenya and 25% in Uganda. **Imprecisión: ninguno.** The confidence intervals are narrow, and the intervals comprise clinically important effects. No serious imprecision: The confidence intervals are narrow and do not include no effect.
- Inconsistencia: ninguno.** All four studies found reductions with 3 days of artesunate, although there was some variation in the size of this effect. **Evidencia indirecta: ninguno.** The four trials were conducted in children with uncomplicated P. falciparum malaria in the Gambia, Kenya, Malawi and Uganda. The same screening methods and inclusion criteria were used. Sulfadoxine-pyrimethamine was the partner antimalarial drug in all four trials. Resistance to sulfadoxine-pyrimethamine was noted at three study sites, parasitological failure with sulfadoxine-pyrimethamine alone being seen in 10–13% of participants in the Gambia, 27% in Kenya and 25% in Uganda. **Imprecisión: ninguno.** The confidence intervals are narrow, and the intervals comprise clinically important effects. No serious imprecision: The confidence intervals are narrow and do not include no effect.
- Inconsistencia: ninguno.** All four studies found reductions with 3 days of artesunate, although there was some variation in the size of this effect. **Imprecisión: ninguno.** The confidence intervals are narrow, and the intervals comprise clinically

important effects. No serious imprecision: The confidence intervals are narrow and do not include no effect.

6. **Inconsistencia: ninguno.** All four studies found reductions with 3 days of artesunate, although there was some variation in the size of this effect. **Imprecisión: importante.** The confidence intervals are narrow, and the intervals comprise clinically important effects. Downgraded by 1 for serious imprecision: As gametocytaemia at this time was rare in both groups, the studies have inadequate power to confidently detect important differences.

Imágenes Adjuntas

5.2.3. Posología del tratamiento combinado basado en la artemisinina

5.2.4. Malaria por *P. falciparum* recurrente

5.2.5. Reducción de la transmisibilidad de las infecciones por *P. falciparum* tratadas en zonas con baja intensidad de transmisión

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Personas con malaria sintomática en zonas donde la malaria es endémica
Intervención:	Tratamiento corto con primaquina más tratamiento de la malaria que incluya un derivado de artemisinina
Comparador:	Tratamiento de la malaria con un derivado de artemisinina solamente

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador TCA	Intervención TCA + primaquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Incidencia de la malaria, prevalencia o tasa de inoculación entomológica	Riesgo relativo Based on data from 0 in patients 0 estudios.		CI 95%		
Personas infecciosas para los mosquitos	Riesgo relativo Based on data from 0 in patients 0 estudios.		CI 95%		Los datos de observación limitados de estudios de la alimentación de los mosquitos indican que 0,25 mg/kg de pc pueden reducir rápidamente la

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador TCA	Intervención TCA + primaquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
<p>Participantes con gametocitos en la microscopía o la PCR (día 8) (dosis < 0,4 mg/kg de pc) ¹</p>	<p>Riesgo relativo 0.67 (CI 95% 0.44 – 1.02) Based on data from 223 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)</p>	<p>34 por 1000</p> <p>Diferencia:</p>	<p>23 por 1000</p> <p>11 menos por 1000 (CI 95% 19 menos – 1 más)</p>	<p>Baja Debido a imprecisión muy grave ²</p>	<p>infeciosidad de los gametocitos para los mosquitos.</p>
<p>Participantes con gametocitos en la microscopía o la PCR (día 8) (dosis de 0,4-0,6 mg/kg de pc) ³</p>	<p>Riesgo relativo 0.3 (CI 95% 0.16 – 0.56) Based on data from 219 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)</p>	<p>35 por 1000</p> <p>Diferencia:</p>	<p>11 por 1000</p> <p>24 menos por 1000 (CI 95% 29 menos – 15 menos)</p>	<p>Baja Debido a imprecisión grave y carácter indirecto grave ⁴</p>	
<p>Participantes con gametocitos en la microscopía o la PCR (día 8) (dosis > 0,6 mg/kg de pc) ⁵</p>	<p>Riesgo relativo 0.29 (CI 95% 0.22 – 0.37) Based on data from 1,380 in patients 7 estudios. (Randomized controlled)</p>	<p>30 por 1000</p> <p>Diferencia:</p>	<p>9 por 1000</p> <p>21 menos por 1000 (CI 95% 23 menos – 19 menos)</p>	<p>Alta ⁶</p>	
<p>Media de cambio porcentual de la hemoglobina (Hb) ⁷</p>	<p>Based on data from 101 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)</p>			<p>Baja Debido a carácter indirecto muy grave ⁸</p>	<p>Media de reducción de la Hb del 15% respecto a la situación inicial en el grupo de referencia. TCA + primaquina: La media de reducción de la Hb en los grupos de intervención fue un 3% inferior (10% inferior a 4% superior)</p>

1. AUC estimates (log10 AUC for days 1–43) are included as footnotes for each dosing stratum.
2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Includes one trial with no risk of bias detected. **Imprecisión: muy importante.** One small trial with CIs that include 50% reduction and no effect.
3. AUC estimates (log10 AUC for days 1–43) are included as footnotes for each dosing stratum.

4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Includes one trial with no risk of bias detected. **Evidencia indirecta: importante.** This is a single trial in a single setting. **Imprecisión: importante.** A single trial with few events.
5. AUC estimates (log10 AUC for days 1–43) are included as footnotes for each dosing stratum.
6. **Evidencia indirecta: ninguno.** While there is marked quantitative heterogeneity, the studies with no demonstrable effect had few events. Not downgraded.
7. One trial reported a relative decrease in haemoglobin against baseline in both groups on days 8, 15, 29 and 43 in all participants irrespective of G6PD status. No difference at any time between participants receiving primaquine and those that not did not. We present the data for day 43 in this table.
8. **Evidencia indirecta: muy importante.** The percentage of people with large drops in haemoglobin, not the mean change in the population, is the important safety outcome, and the estimates are averages in a small population (N = 99) that includes people with normal G6PD function. The study is therefore unlikely to detect effects in a small subgroup with a relatively uncommon adverse event.

Imágenes Adjuntas

5.3. Tratamiento de grupos de especial riesgo

5.3.1. Mujeres durante el embarazo y la lactancia

5.3.2. Lactantes y niños pequeños

5.3.3. Pacientes con coinfección por el HIV

5.3.4. Viajeros que no tienen inmunidad

5.3.5. Hiperparasitemia sin complicaciones

5.4. Tratamiento de la malaria sin complicaciones causada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*

Pregunta Clínica/ PICO

- Población:** Adultos y niños con malaria por *P. vivax* sin complicaciones (zonas donde la malaria es endémica en las que la cloroquina continúa siendo eficaz en los primeros 28 días)
- Intervención:** Tratamiento combinado basado en la artemisinina
- Comparador:** Cloroquina

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Cloroquina	Intervención TCA	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Persistencia de parasitemia a las 24 h	Riesgo relativo 0.42 (CI 95% 0.36 – 0.5) Based on data from 1,652 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	520 por 1000 Diferencia:	218 por 1000 302 menos por 1000 (CI 95% 333 menos – 260 menos)	Alta ₁	
Persistencia de la fiebre después de 24 h	Riesgo relativo 0.55 (CI 95% 0.43 – 0.7) Based on data from 990 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	290 por 1000 Diferencia:	160 por 1000 130 menos por 1000 (CI 95% 165 menos – 87 menos)	Moderada Debido a incongruencia grave ²	
Tratamiento eficaz de la infección en la etapa sanguínea, según la evaluación realizada mediante la recurrencia de parasitemia antes del día 28	Riesgo relativo 0.58 (CI 95% 0.18 – 1.9) Based on data from 1,622 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	17 por 1000 13 menos por 1000 (CI 95% 25 menos – 27 más)	Alta ₃	
Profilaxis después del tratamiento evaluada mediante la recurrencia de la parasitemia entre el día 28 y el día 42, 56 o 63, con primaquina	Riesgo relativo 0.27 (CI 95% 0.08 – 0.94) Based on data from 376 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	60 por 1000 Diferencia:	16 por 1000 44 menos por 1000 (CI 95% 55 menos – 4 menos)	Baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión grave ⁴	
Profilaxis después del tratamiento evaluada	Riesgo relativo 0.57 (CI 95% 0.4 – 0.82) Based on data from 1,066 in patients 3 estudios.	400 por 1000	228 por 1000	Moderada Debido a carácter indirecto grave ⁵	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Cloroquina	Intervención TCA	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
mediante la recurrencia de la parasitemia entre el día 28 y el día 42, 56 o 63, sin primaquina	(Randomized controlled)	Diferencia:	172 menos por 1000 (CI 95% 240 menos – 72 menos)		
Eventos adversos graves	Riesgo relativo 1 (CI 95% 0.14 – 7,04) Based on data from 1,775 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	0 por 1000 Diferencia:	0 por 1000 0 menos por 1000 (CI 95% 0 menos – 0 menos)	Alta ⁶	

- Riesgo de sesgo: ninguno.** Three studies adequately concealed allocation to be at low risk of selection bias. Removal of the remaining trials did not substantially change the result. **Inconsistencia: ninguno.** The findings of all the trials are consistent. **Evidencia indirecta: ninguno.** The findings of these studies can reasonably be applied to other settings with similar transmission and resistance patterns. **Imprecisión: ninguno.** The studies show a clinically and statistically significant benefit of ACT. **Sesgo de publicación: ninguno.**
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Three studies adequately concealed allocation to be at low risk of selection bias. Removal of the remaining trials did not substantially change the result. **Inconsistencia: importante.** In one additional trial which could not be included in the meta-analysis, fever clearance was not significantly different between groups. **Evidencia indirecta: ninguno.** The findings of these studies can reasonably be applied to other settings with similar transmission and resistance patterns. **Imprecisión: ninguno.** The studies show a clinically and statistically significant benefit of ACT.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Three studies adequately concealed allocation to be at low risk of selection bias. Removal of the remaining trials did not substantially change the result. **Inconsistencia: ninguno.** The findings of all the trials are consistent. **Evidencia indirecta: ninguno.** The findings of these studies can reasonably be applied to other settings with similar transmission and resistance patterns. **Imprecisión: ninguno.** No clinically important difference between ACTs and chloroquine. Although the 95% CI around the relative effect is very wide, recurrent parasitaemia before day 28 and serious adverse events were very rare; consequently, the 95% CI around the absolute effect is very narrow.
- Evidencia indirecta: importante.** This study delayed primaquine until day 28; therefore, the course was not completed until day 42, the last day of the trial. The effect might not be present if primaquine is given in the usual way (on completion of 3 days of ACT). The period of follow-up was not long enough to fully assess this effect; the inevitable relapse might simply be delayed, rather than a reduction in clinical episodes. **Imprecisión: importante.** Although the result is statistically significant, the 95% CI is wide and includes the possibility of no appreciable benefit.
- Inconsistencia: ninguno.** The findings of all the trials are consistent. **Evidencia indirecta: importante.** Both studies were conducted in Afghanistan where primaquine is not recommended because of a high prevalence of G6PD deficiency. The period of follow-up was not long enough to fully assess this effect; the inevitable relapse might simply be delayed, rather than a reduction in clinical episodes. **Imprecisión: ninguno.** The studies show a clinically and statistically significant benefit of ACT.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** Three studies adequately concealed allocation to be at low risk of selection bias. Removal of the remaining trials did not substantially change the result. **Inconsistencia: ninguno.** The findings of all the trials are consistent. **Evidencia indirecta: ninguno.** The findings of these studies can reasonably be applied to other settings with similar transmission and resistance patterns. **Imprecisión: ninguno.** No clinically important difference between ACTs and chloroquine. Although the 95% CI around the relative effect is very wide, recurrent parasitaemia before day 28 and serious adverse events were very rare; consequently, the 95% CI around the absolute effect is very narrow.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos y niños con malaria por *P. vivax* sin complicaciones (entornos con transmisión alta de *P. vivax* [y en que se ha observado también una resistencia a la cloroquina alta])
Intervención: Dihidroartemisinina + piperacuina
Comparador: TCA alternativos

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador TCA alternativos	Intervención Dihidroartemisi nina + piperacuina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Tratamiento eficaz de los parásitos en la etapa sanguínea, según la evaluación realizada mediante la recurrencia de parasitemia antes del día 28	Riesgo relativo 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.49) Based on data from 334 in patients 3 estudios. (Randomized controlled)	350 por 1000 Diferencia:	70 por 1000 280 menos por 1000 (CI 95% 322 menos – 178 menos)	Moderada Debido a incongruencia grave ¹	
Profilaxis después del tratamiento evaluada mediante la recurrencia de la parasitemia entre el día 28 y el día 42, con primaquina	Riesgo relativo 0.21 (CI 95% 0.1 – 0.46) Based on data from 179 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	340 por 1000 Diferencia:	71 por 1000 269 menos por 1000 (CI 95% 306 menos – 184 menos)	Baja Debido a riesgo de sesgo grave y carácter indirecto grave ²	
Profilaxis después del tratamiento evaluada mediante la recurrencia de la parasitemia entre el día 28 y el día 42, sin primaquina	Riesgo relativo 0.4 (CI 95% 0.14 – 1.1) Based on data from 66 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	330 por 1000 Diferencia:	132 por 1000 198 menos por 1000 (CI 95% 284 menos – 33 más)	Muy baja Debido a riesgo de sesgo grave, carácter indirecto grave e imprecisión grave ³	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador TCA alternativos	Intervención Dihidroartemisi nina + piperarquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Allocation was adequately concealed in these studies, resulting in a low risk of bias. **Inconsistencia: importante.** There was some clinical heterogeneity between trials. Dihydroartemisinin + piperazine did not perform as well in Papua New Guinea as it has elsewhere; however, it was still superior to artemether + lumefantrine and artesunate+sulfadoxine-pyrimethamine. **Evidencia indirecta: ninguno.** Studies included adults and children and were conducted in areas where transmission is high and chloroquine resistance is well documented. **Imprecisión: ninguno.** Both limits of the 95% CI suggest an appreciable clinical benefit with dihydroartemisinin + piperazine.
2. **Riesgo de sesgo: importante.** Losses to follow-up were high (> 20% at this time). **Inconsistencia: ninguno.** Statistical heterogeneity was low. **Evidencia indirecta: importante.** One trial delayed administration of primaquine until day 28; therefore, the course will not have been completed until the last day of the trial. The second trial offered unsupervised primaquine to all participants on completion of ACT. This reflects normal practice, but it is not clear how many participants completed their course. The period of follow-up was not long enough to fully assess this effect; the inevitable relapse might simply be delayed, rather than a reduction in clinical episodes.
3. **Riesgo de sesgo: importante.** Losses to follow-up were high (> 20% at this time). **Evidencia indirecta: importante.** Only one study assessed this outcome. Recurrent parasitaemia was higher with all three ACTs than seen elsewhere, and the results are therefore not easily extrapolated to other sites. **Imprecisión: importante.** The 95% CI of the effect estimate is wide and includes an important clinical benefit and no difference between treatments.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

- Población:** Personas con malaria por *P. vivax*
Intervención: Primaquina (0,25 mg/kg de pc) durante 14 días más cloroquina (25 mg/kg de pc durante 3 días)
Comparador: Cloroquina sola (25 mg/kg de pc durante 3 días)

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador No primaquina	Intervención Primaquina durante 14 días	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Recaída de <i>P. vivax</i> definida como la reaparición de una parasitemia de <i>P. vivax</i> > 30 días después del inicio del tratamiento con primaquina	Riesgo relativo 0.6 (CI 95% 0.48 – 0.75) Based on data from 1,740 in patients 10 estudios. (Randomized controlled)	80 por 1000 Diferencia:	48 por 1000 32 menos por 1000 (CI 95% 42 menos – 20 menos)	Alta ¹	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador No primaquina	Intervención Primaquina durante 14 días	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Eventos adversos graves	Based on data from 1,740 in patients 10 estudios. (Randomized controlled)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.			
Otros eventos adversos	Based on data from 1,740 in patients 10 estudios. (Randomized controlled)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.			

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** No serious study limitations: Three studies were at high risk of bias; however, they contributed only 15.5% weight to the pooled effect estimates, and their removal from the sensitivity analysis did not alter the results appreciably. **Inconsistencia: ninguno.** Results were consistent within subgroups based on duration of follow-up < 6 months or > 6 months and whether treatment was supervised or not; the I² value for the pooled effect estimate from the 10 trials was 30%. **Evidencia indirecta: ninguno.** The trials included children and were done in transmission settings and countries representative of the vivax malaria burden. The outcome used was the best estimate currently available in the absence of widely available validated molecular techniques to differentiate relapse from new infections. **Imprecisión: ninguno.** The upper and lower limits of the 95% CI of the pooled relative risk indicate appreciable benefit with chloroquine + primaquine for 14 days. The total number of events was < 300, but the total sample size was larger than the optimal information size, given the magnitude of risk reduction.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Personas con malaria por P. vivax
Intervención: Primaquina (0,25 mg/kg de pc) durante 14 días más cloroquina (25 mg/kg de pc durante 3 días)
Comparador: Primaquina (0,25 p de mg/kg) durante 7 días más cloroquina sola (25 p de mg/kg durante 3 días)

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador 7 días primaquina	Intervención 14 días primaquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Recaída de P. vivax definida como la reaparición de una parasitemia	Riesgo relativo 0.45 (CI 95% 0.25 – 0.81) Based on data from 126 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	420 por 1000 Diferencia:	189 por 1000 231 menos por	Baja Debido a carácter indirecto grave e imprecisión grave ¹	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador 7 días primaquina	Intervención 14 días primaquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
de <i>P. vivax</i> > 30 días después del inicio del tratamiento con primaquina			1000 (CI 95% 315 menos – 80 menos)		
Eventos adversos graves	Based on data from 126 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.			
Otros eventos adversos	Based on data from 126 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	No adverse events reported in either group. Relative effect cannot be estimated.			

1. **Evidencia indirecta: importante.** The trial authors did not include children < 15 years. Another trial in the same area by the same group of investigators immediately afterwards included children. The results for 3 days of primaquine versus 14 days of primaquine did not differ in children from that in adults. Duration of follow-up was 2 months. While this ensures detection of early relapse, it does not cover relapses after 2 months. The relapse rates at 6 months showed that most relapses occur by 2 months. The effects of 7 days of primaquine were assessed in only one trial. We therefore downgraded the evidence by 1. **Imprecisión: importante.** Although the upper and lower limits of the 95% CI of the risk ratio in this trial showed statistically significant, clinically appreciable benefit with 14 days of primaquine over 7 days of primaquine, the total number of events was 38 and the sample size of the trial was 104. This is lower than the optimal information size. We downgraded the evidence by 1.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Zonas de endemia de malaria
Intervención: Profilaxis con cloroquina
Comparador: Placebo

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Placebo	Intervención Profilaxis con cloroquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Malaria clínica	Riesgo relativo		CI 95%		

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Placebo	Intervención Profilaxis con cloroquina	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Parasitemia de P. vivax	Riesgo relativo 0.02 (CI 95% 0 – 0.26) Based on data from 951 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	70 por 1000 Diferencia:	1 por 1000 69 menos por 1000 (CI 95% 70 menos – 52 menos)	Moderada Debido a imprecisión grave ¹	
Anemia grave en el tercer trimestre	Riesgo relativo		CI 95%		
Anemia en el tercer trimestre	Riesgo relativo 0.95 (CI 95% 0.9 – 1.01) Based on data from 951 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	509 por 1000 Diferencia:	484 por 1000 25 menos por 1000 (CI 95% 51 menos – 5 más)	Moderada Debido a imprecisión grave ²	
Eventos adversos	Riesgo relativo		CI 95%		

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** This study had a low risk of bias in all domains. **Evidencia indirecta: ninguno.** This study was conducted in Thailand between 1998 and 2001. Chloroquine was administered as four tablets at enrolment, followed by two tablets once a week until delivery. **Imprecisión: importante.** Although the intervention appeared to prevent all episodes of P. vivax malaria, there were few events, even in the control group.

2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** This study had a low risk of bias in all domains. **Evidencia indirecta: ninguno.** This study was conducted in Thailand between 1998 and 2001. Chloroquine was administered as four tablets at enrolment, followed by two tablets once a week until delivery. **Imprecisión: importante.** The finding of a small clinical benefit did not reach statistical significance.

Imágenes Adjuntas

5.5. Tratamiento de la malaria grave

5.5.1. Artesunato

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Niños con malaria grave (zonas donde la malaria es endémica)
Intervención: Artesunato
Comparador: Quinina

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Quinina	Intervención Artesunato	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Muerte	Riesgo relativo 0.76 (CI 95% 0.65 – 0.9) Based on data from 5,765 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	109 por 1000 Diferencia:	83 por 1000 26 menos por 1000 (CI 95% 38 menos – 11 menos)	Alta ¹	
Secuelas neurológicas el día 28	Riesgo relativo 1.23 (CI 95% 0.74 – 2.03) Based on data from 4,857 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	11 por 1000 Diferencia:	14 por 1000 3 más por 1000 (CI 95% 3 menos – 11 más)	Moderada Debido a riesgo de sesgo grave ²	
Secuelas neurológicas al alta	Riesgo relativo 1.36 (CI 95% 1.01 – 1.83) Based on data from 5,163 in patients 3 estudios. (Randomized controlled)	28 por 1000 Diferencia:	38 por 1000 10 más por 1000 (CI 95% 0 menos – 23 más)	Moderada Debido a imprecisión grave ³	
Episodios de hipoglucemia	Riesgo relativo 0.62 (CI 95% 0.45 – 0.87) Based on data from 5,765 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	19 por 1000 11 menos por 1000 (CI 95% 16 menos – 4 menos)	Alta ⁴	
Tiempo hasta el alta hospitalaria (días)	Based on data from 113 in patients 3 estudios. (Randomized controlled)	See comment.		Moderada Debido a imprecisión grave ⁵	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Quinina	Intervención Artesunato	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** All the trials adequately concealed allocation and can be considered at low risk of bias. The trials were unblinded, but this is unlikely to have biased this objective outcome. **Inconsistencia: ninguno.** There was no statistical heterogeneity between the trials ($I^2 = 0\%$). **Evidencia indirecta: ninguno.** Most of the data are from the single multicentre trial with centres in the Democratic Republic of Congo, the Gambia, Ghana, Kenya, Mozambique, Nigeria, Rwanda, Uganda and the United Republic of Tanzania, where the established, standard doses of artesunate and quinine (with loading dose) were used. The median age of children in this trial was 2.9 years in the quinine group and 2.8 in the artesunate group. **Imprecisión: ninguno.** Both limits of the 95% CI of the pooled effect imply an appreciable clinical benefit with artesunate. The number of people who must be treated to prevent one childhood death is 38.
2. **Riesgo de sesgo: importante.** 41/170 (24%) patients with neurological sequelae at discharge were not available for assessment at day 28. **Evidencia indirecta: ninguno.** This trial was conducted in 11 centres in Africa, with standard dosing of artesunate and quinine. The nature of the neurological sequelae is not described. **Imprecisión: ninguno.** The 95% CI around the absolute effect is narrow. The worst-case scenario is a 1.2% increase in neurological sequelae at day 28.
3. **Riesgo de sesgo: ninguno.** All the trials adequately concealed allocation and can be considered at low risk of bias. The trials were unblinded, but this is unlikely to have biased this objective outcome. **Inconsistencia: ninguno.** There was no statistical heterogeneity between the trials ($I^2 = 0\%$). **Evidencia indirecta: ninguno.** Most of the data are from the single multicentre trial with centres in the Democratic Republic of Congo, the Gambia, Ghana, Kenya, Mozambique, Nigeria, Rwanda, Uganda and the United Republic of Tanzania, where the established, standard doses of artesunate and quinine (with loading dose) were used. The median age of children in this trial was 2.9 years in the quinine group and 2.8 in the artesunate group. **Imprecisión: importante.** The effect estimate indicates clinically important harm; however, the 95% CI includes the possibility of no clinically important difference between the two interventions.
4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** All the trials adequately concealed allocation and can be considered at low risk of bias. The trials were unblinded, but this is unlikely to have biased this objective outcome. **Inconsistencia: ninguno.** There was no statistical heterogeneity between the trials ($I^2 = 0\%$). **Evidencia indirecta: ninguno.** Most of the data are from the single multicentre trial with centres in the Democratic Republic of Congo, the Gambia, Ghana, Kenya, Mozambique, Nigeria, Rwanda, Uganda and the United Republic of Tanzania, where the established, standard doses of artesunate and quinine (with loading dose) were used. The median age of children in this trial was 2.9 years in the quinine group and 2.8 in the artesunate group. **Imprecisión: ninguno.** The result is statistically significantly in favour of artesunate. The sample size is adequate to detect a 40% risk reduction with 80% power and 95% confidence.
5. **Riesgo de sesgo: ninguno.** All the trials adequately concealed allocation and can be considered at low risk of bias. The trials were unblinded, but this is unlikely to have biased this objective outcome. **Inconsistencia: ninguno.** None of the trials found evidence of a large difference between the two treatment groups. **Evidencia indirecta: ninguno.** Most of the data are from the single multicentre trial with centres in the Democratic Republic of Congo, the Gambia, Ghana, Kenya, Mozambique, Nigeria, Rwanda, Uganda and the United Republic of Tanzania, where the established, standard doses of artesunate and quinine (with loading dose) were used. The median age of children in this trial was 2.9 years in the quinine group and 2.8 in the artesunate group. **Imprecisión: importante.** We were unable to pool the data as they were reported only as medians and range or intraquartile range. There is no evidence of a clinically important benefit with artesunate on this outcome.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos con malaria grave (zonas donde la malaria es endémica)

Intervención: Artesunato
Comparador: Quinina

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Quinina	Intervención Artesunato	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Muerte	Riesgo relativo 0.61 (CI 95% 0.5 – 0.75) Based on data from 1,664 in patients 5 estudios. (Randomized controlled)	241 por 1000 Diferencia:	147 por 1000 94 menos por 1000 (CI 95% 120 menos – 60 menos)	Alta ₁	
Secuelas neurológicas el día 28	Riesgo relativo		CI 95%		
Secuelas neurológicas al alta	Riesgo relativo 2.97 (CI 95% 0.6 – 14.64) Based on data from 1,259 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	3 por 1000 Diferencia:	9 por 1000 6 más por 1000 (CI 95% 1 menos – 41 más)	Moderada Debido a imprecisión grave ₂	
Episodios de hipoglucemia	Riesgo relativo 0.62 (CI 95% 0.45 – 0.87) Based on data from 5,765 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	30 por 1000 Diferencia:	19 por 1000 11 menos por 1000 (CI 95% 16 menos – 4 menos)	Alta ₃	
Tiempo hasta el alta hospitalaria (días)	Based on data from 113 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	See comment.		Moderada Debido a imprecisión grave ₄	

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Two of the smaller studies did not conceal allocation, and none of the studies was blinded; however, most data are from studies in which allocation was concealed, and the lack of blinding is unlikely to introduce bias for an objective outcome such as death. **Inconsistencia: ninguno.** The point estimates of all five trials favoured artesunate. No significant statistical heterogeneity was detected ($I^2 = 0\%$). **Evidencia indirecta: ninguno.** All five trials were conducted in Asia but in a variety of settings (Bangladesh, India, Indonesia, Myanmar, Thailand and Viet Nam), and included age groups >

15–16 years. Of the four small trials, two did not give the loading dose of quinine, but there was no statistical heterogeneity between these two trials and the large multicentre trial, in which the loading dose was given. **Imprecisión: ninguno.** Both limits of the 95% CI imply a clinically important benefit with artesunate.

2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** This trial was unblinded, but the nature of the sequelae makes observer or reporting bias unlikely. **Inconsistencia: ninguno.** Not applicable, as only one trial. **Evidencia indirecta: ninguno.** This trial was conducted in sites in four countries in Asia with the standard doses of artesunate and quinine (with loading dose). Of the 10 sequelae that occurred in this trial (the additional two were in children), five were psychiatric sequelae, four were a persistent problem with balance, and two were hemiparesis. **Imprecisión: importante.** Neurological sequelae appear to be rare after severe malaria in adults; however, the 95% CI includes the possibility of clinically important harm with artesunate.

3. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The large multicentre study adequately concealed allocation and can be considered at low risk of bias. The smaller trial did not. Neither trial was blinded. **Inconsistencia: ninguno.** There was no statistical heterogeneity ($I^2 = 0\%$). **Evidencia indirecta: ninguno.** This evidence is from multiple sites in Asia (Bangladesh, India, Indonesia and Myanmar), and both trials used standard drug doses. **Imprecisión: ninguno.** This result is statistically significantly in favour of artesunate. The sample size was adequate to detect a 75% risk reduction with 80% power and 95% confidence..

4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The large multicentre study adequately concealed allocation and can be considered at low risk of bias. The smaller trial did not. Neither trial was blinded. **Inconsistencia: ninguno.** Neither trial found a statistically significant difference in time to hospital discharge. **Evidencia indirecta: ninguno.** This evidence is from multiple sites in Asia (Bangladesh, India, Indonesia and Myanmar), and both trials used standard drug doses. **Imprecisión: importante.** We were unable to pool data because of the way in which they were presented, but there is no evidence of a benefit on this outcome with artesunate.

Imágenes Adjuntas

5.5.2. Alternativas parenterales cuando no se dispone de artesunato

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Adultos con malaria grave (países donde la malaria es endémica)
Intervención: Arteméter intramuscular
Comparador: Artesunato intravenoso o intramuscular

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato	Intervención Arteméter	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Muerte	Riesgo relativo 0.55 (CI 95% 0.34 – 0.92) Based on data from 494 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	148 por 1000	81 por 1000	Moderada Debido a imprecisión grave 1	
		Diferencia:	67 menos por 1000 (CI 95% 98 menos – 12 menos)		
Secuelas	Riesgo relativo				

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Artesunato	Intervención Arteméter	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
neurológicas al alta			CI 95%		
Tiempo de resolución del coma	Based on data from 494 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	Not pooled.		Moderada Debido a imprecisión grave 2	
Tiempo hasta la eliminación de los parásitos	Based on data from 494 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	Not pooled.		Moderada Debido a imprecisión grave 3	
Tiempo hasta la resolución de la fiebre	Based on data from 494 in patients 2 estudios. (Randomized controlled)	Not pooled.		Baja Debido a imprecisión grave 4	

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The trials were generally well conducted and had a low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** There is no statistical heterogeneity. **Evidencia indirecta: ninguno.** The two studies were conducted in Thailand and Viet Nam; both compared intramuscular artemether with intravenous artesunate in adults. **Imprecisión: importante.** These trials and the meta-analysis have inadequate power to detect a difference in mortality or to prove equivalence.
2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The trials were generally well conducted and had a low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** Both studies suggest an advantage with artesunate, although this was statistically significant only in the small trial. **Evidencia indirecta: ninguno.** The two studies were conducted in Thailand and Viet Nam; both compared intramuscular artemether with intravenous artesunate in adults. **Imprecisión: importante.** These data could not be pooled.
3. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The trials were generally well conducted and had a low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** Neither study found a difference between treatments. **Evidencia indirecta: ninguno.** The two studies were conducted in Thailand and Viet Nam; both compared intramuscular artemether with intravenous artesunate in adults. **Imprecisión: importante.** These data could not be pooled.
4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** The trials were generally well conducted and had a low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** One trial found no statistically significant difference, and the other, small trial found a benefit with artesunate. **Evidencia indirecta: ninguno.** The two studies were conducted in Thailand and Viet Nam; both compared intramuscular artemether with intravenous artesunate in adults. **Imprecisión: importante.** These data could not be pooled.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Niños con malaria grave (países donde la malaria es endémica)
Intervención: Arteméter intramuscular
Comparador: Quinina intravenosa o intramuscular

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Quinina	Intervención Arteméter	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Muerte	Riesgo relativo 0.96 (CI 95% 0.76 – 1.2) Based on data from 1,447 in patients 12 estudios. (Randomized controlled)	170 por 1000 Diferencia:	163 por 1000 7 menos por 1000 (CI 95% 41 menos – 34 más)	Moderada Debido a imprecisión grave ¹	
Secuelas neuroológicas al alta	Riesgo relativo 0.84 (CI 95% 0.66 – 1.07) Based on data from 968 in patients 7 estudios. (Randomized controlled)	220 por 1000 Diferencia:	185 por 1000 35 menos por 1000 (CI 95% 75 menos – 15 más)	Baja Debido a imprecisión muy grave ²	
Tiempo de resolución del coma	Based on data from 358 in patients 6 estudios. (Randomized controlled)	Quinine: The mean time in control groups ranged from 17.4 to 42.4 h. Artemether: The mean time was 5.45 h shorter in the intervention groups (7.90 to 3.00 h shorter).		Baja Debido a riesgo de sesgo muy grave ³	
Tiempo hasta la eliminación de los parásitos	Based on data from 420 in patients 7 estudios. (Randomized controlled)	Quinine: The mean time in control groups ranged from 22.4 to 61.3 h. Artemether: The mean time was 9.03 h shorter in the intervention groups (11.43 to 6.63 h shorter).		Moderada Debido a incongruencia grave ⁴	
Tiempo hasta la resolución de la fiebre	Based on data from 457 in patients 8 estudios. (Randomized controlled)	Quinine: The mean time in control groups ranged from 18 to 61 h. Artemether: The mean time was 3.73 h shorter in the intervention groups (6.55 to 0.92 h shorter).		Baja Debido a riesgo de sesgo grave e incongruencia grave ⁵	

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Various risks of bias, but exclusion of trials with high or unclear risk of selection bias did not change this result. **Inconsistencia: ninguno.** None of the individual trials found statistically significant effects, and there was no statistical heterogeneity between trials. **Evidencia indirecta: ninguno.** Trials were conducted in East and West Africa and India. All were in children with severe malaria (aged < 15 years), and most compared the standard dose of intramuscular artemether with the WHO recommended dose of intravenous quinine. **Imprecisión: importante.** These trials and the meta-

analysis had inadequate power to detect a difference or to prove equivalence.

2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Various risks of bias, but exclusion of trials with high or unclear risk of selection bias did not change this result. **Inconsistencia: ninguno.** None of the individual trials found statistically significant effects, and there was no statistical heterogeneity between trials. **Evidencia indirecta: ninguno.** Trials were conducted in East and West Africa and India. All were in children with severe malaria (aged < 15 years), and most compared the standard dose of intramuscular artemether with the WHO recommended dose of intravenous quinine. **Imprecisión: muy importante.** These trials and the meta-analysis have inadequate power to detect a difference or to prove equivalence. The 95% CI is very wide and includes clinically important differences and no effect.

3. **Riesgo de sesgo: muy importante.** Four of the six trials had unclear risk of selection bias. When these four trials are excluded, the result becomes nonsignificant. **Inconsistencia: ninguno.** Statistically significant differences were seen in only two of the six trials; however, statistical heterogeneity between trials was low, and the result of the meta-analysis is significant. **Evidencia indirecta: ninguno.** Trials were conducted in East and West Africa and India. All were in children with severe malaria (aged < 15 years), and most compared the standard dose of intramuscular artemether with the WHO recommended dose of intravenous quinine. **Imprecisión: ninguno.** The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect.

4. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Various risks of bias, but exclusion of trials with high or unclear risk of selection bias did not change this result. **Inconsistencia: importante.** The mean difference in parasite clearance time ranged from a 2 h increase with artemether to a 15 h decrease. **Evidencia indirecta: ninguno.** Trials were conducted in East and West Africa and India. All were in children with severe malaria (aged < 15 years), and most compared the standard dose of intramuscular artemether with the WHO recommended dose of intravenous quinine. **Imprecisión: ninguno.** The result is statistically significant, and the meta-analysis has adequate power to detect this effect.

5. **Riesgo de sesgo: importante.** Four of the seven trials had unclear risks of selection bias. When these four trials are excluded, the result becomes nonsignificant. **Inconsistencia: importante.** The mean difference in fever clearance time ranged from a 25 h increase with artemether to an 18 h decrease. **Evidencia indirecta: ninguno.** Trials were conducted in East and West Africa and India. All were in children with severe malaria (aged < 15 years), and most compared the standard dose of intramuscular artemether with the WHO recommended dose of intravenous quinine. **Imprecisión: ninguno.** The meta-analysis has adequate power to detect this effect. The result is statistically significant but may not be clinically important.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Adultos con malaria grave (países donde la malaria es endémica)
Intervención:	Arteméter intramuscular
Comparador:	Quinina intravenosa o intramuscular

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Quinina	Intervención Arteméter	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Muerte	Riesgo relativo 0.59 (CI 95% 0.42 – 0.83) Based on data from 716 in patients 4 estudios. (Randomized controlled)	208 por 1000 Diferencia:	123 por 1000 85 menos por 1000 (CI 95% 121 menos – 35 menos)	Moderada Debido a imprecisión grave ¹	

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Quinina	Intervención Arteméter	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Secuelas neuroológicas al alta	Riesgo relativo 2.92 (CI 95% 0.31 – 27.86) Based on data from 560 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	4 por 1000 Diferencia:	12 por 1000 8 más por 1000 (CI 95% 3 menos – 107 más)	Moderada Debido a grave imprecisión ²	
Tiempo de resolución del coma	Based on data from 683 in patients 3 estudios. (Randomized controlled)	Not pooled.		Baja Debido a incongruencia grave e imprecisión grave ³	
Tiempo hasta la eliminación de los parásitos	Based on data from 716 in patients 4 estudios.	Not pooled.		Moderada Debido a imprecisión grave ⁴	
Tiempo hasta la resolución de la fiebre	Based on data from 716 in patients 4 estudios.	Not pooled.		Moderada Debido a imprecisión grave ⁵	

- Riesgo de sesgo: ninguno.** The trials were generally well conducted and with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** Statistically significant differences were seen in only one of the four studies; however, statistical heterogeneity among the trials was low, and the results of the meta-analysis are statistically significant. **Evidencia indirecta: ninguno.** All four trials compared intramuscular artemether with intravenous quinine in adults: two studies in Thailand, one each in Papua New Guinea and Viet Nam. **Imprecisión: importante.** These trials and the meta-analysis had inadequate power to detect a difference in mortality or to prove equivalence.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** This single trial had a low risk of bias. **Imprecisión: importante.** Neurological sequelae in adults were uncommon. This trial had inadequate power to detect or exclude clinically important differences.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** The trials were generally well conducted and with low risk of bias. **Inconsistencia: importante.** One trial found a shorter median coma resolution time with quinine, and one trial found no difference; the third trial reported mean coma recovery time incompletely. **Imprecisión: importante.** The data could not be pooled.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** The trials were generally well conducted and with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** The two largest studies both found shorter median clearance times with artemether. **Evidencia indirecta: ninguno.** All four trials compared intramuscular artemether with intravenous quinine in adults: two studies in Thailand, one each in Papua New Guinea and Viet Nam. **Imprecisión: importante.** The data could not be pooled.
- Riesgo de sesgo: ninguno.** The trials were generally well conducted and with low risk of bias. **Inconsistencia: ninguno.** One trial found a shorter median fever clearance time with quinine, and two trials found a shorter time with artemether. **Evidencia indirecta: ninguno.** All four trials compared intramuscular artemether with intravenous quinine in adults: two studies in Thailand, one each in Papua New Guinea and Viet Nam. **Imprecisión: importante.** The data could not be pooled.

Imágenes Adjuntas

5.5.3. Opciones de tratamiento previo al traslado del paciente

Pregunta Clínica/ PICO

Población:	Menores de 5 años con malaria grave (entornos rurales en África y Asia en los que no se dispone de tratamiento parenteral)
Intervención:	Artesunato rectal y remisión para un tratamiento definitivo.
Comparador:	Placebo y remisión para un tratamiento definitivo

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Placebo	Intervención Artesunato rectal	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Mortalidad por cualquier causa (en Asia) 7-30 días	Riesgo relativo 0.44 (CI 95% 0.23 – 0.82) Based on data from 2,010 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	31 por 1000 Diferencia:	14 por 1000 17 menos por 1000 (CI 95% 24 menos – 6 menos)	Baja Debido a incongruencia grave e imprecisión grave ¹	
Mortalidad por cualquier causa (en África) 7-30 días	Riesgo relativo 0.81 (CI 95% 0.63 – 1.04) Based on data from 6,040 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	44 por 1000 Diferencia:	36 por 1000 8 menos por 1000 (CI 95% 16 menos – 2 más)	Baja Debido a incongruencia grave e imprecisión grave ²	
Mortalidad por cualquier causa (general) 7-30 días	Riesgo relativo 0.74 (CI 95% 0.59 – 0.93) Based on data from 8,050 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	41 por 1000 Diferencia:	30 por 1000 11 menos por 1000 (CI 95% 17 menos – 3 menos)	Moderada Debido a incongruencia grave ³	

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Allocation was concealed, and trial participants and staff were blinded to treatment allocation. **Inconsistencia: importante.** In Asia, older children and adults were also randomized to artesunate or placebo, and mortality was significantly higher in those given rectal artesunate; the cause is unclear. **Evidencia indirecta: ninguno.** This trial was conducted in community settings in Bangladesh, Ghana and the United Republic of Tanzania. **Imprecisión: importante.** The number of events was low.

2. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Allocation was concealed, and trial participants and staff were blinded to treatment allocation.

Inconsistencia: importante. In Asia, older children and adults were also randomized to artesunate or placebo, and mortality was significantly higher in those given rectal artesunate; the cause is unclear. **Evidencia indirecta: ninguno.** This trial was conducted in community settings in Bangladesh, Ghana and the United Republic of Tanzania. **Imprecisión: importante.** The 95% confidence interval is wide and includes no difference.

3. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Allocation was concealed, and trial participants and staff were blinded to treatment allocation. **Inconsistencia: importante.** In Asia, older children and adults were also randomized to artesunate or placebo, and mortality was significantly higher in those given rectal artesunate; the cause is unclear. **Evidencia indirecta: ninguno.** This trial was conducted in community settings in Bangladesh, Ghana and the United Republic of Tanzania. **Imprecisión: ninguno.** The result is statistically significant, and the study had adequate power to detect this effect.

Imágenes Adjuntas

Pregunta Clínica/ PICO

Población: Niños de edad > 6 y adultos con malaria grave (entornos rurales en los que no se dispone de tratamiento parenteral)
Intervención: Artesunato rectal y remisión para un tratamiento definitivo.
Comparador: Placebo y remisión para un tratamiento definitivo

Desenlace Timeframe	Results and measurements	Comparador Placebo	Intervención Artesunato rectal	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Mortalidad por cualquier causa 7-30 días	Riesgo relativo 2.21 (CI 95% 1.18 – 4.15) Based on data from 4,018 in patients 1 estudios. (Randomized controlled)	7 por 1000 Diferencia:	15 por 1000 8 más por 1000 (CI 95% 1 más – 22 más)	Baja Debido a incongruencia grave e imprecisión grave 1	

1. **Riesgo de sesgo: ninguno.** Allocation was concealed, and trial participants and staff were blinded to treatment allocation. **Inconsistencia: importante.** Rectal artesunate appears beneficial in children < 5 years and harmful in older children and adults. This finding is difficult to explain. **Evidencia indirecta: ninguno.** This trial was conducted in a single setting in Bangladesh. **Imprecisión: importante.** There were few deaths in adults in this trial: 31/2009 in treated and 14/2009 in controls.

Imágenes Adjuntas

5.6. Quimioprevención en grupos en riesgo especiales

5.7. Otras consideraciones en el tratamiento de la malaria

5.7.1. Manejo de los casos de malaria en situaciones especiales

5.7.2. Calidad de los medicamentos antimaláricos

5.7.3. Supervisión de la eficacia y seguridad de los medicamentos antimaláricos y de la resistencia

5.8. Adaptación nacional y aplicación

6. ELIMINACIÓN

7. VIGILANCIA

8. MÉTODOS

9. GLOSARIO

10. CONTRIBUYENTES E INTERESES

10.1. Directrices para control de vectores de la malaria

10.2. Directrices para el tratamiento de la malaria