

Prevalencia de malaria y utilidad de las pruebas de diagnóstico rápido en Playa Colorada. Una investigación de CUMIS UCV

Vivas Vitora Natalia Daniela¹, Alvarado Carrillo Gabriela Denisse², Araque Rodríguez Barbara Patricia³, Feliz Velásquez Roberto Alexander³, Sotelo Figueira Andrea Estefanía³, Landaeta Maria Eugenia⁴

¹BsC. Universidad Central de Venezuela. Instituto de Investigaciones Biomédicas IDB/Incubadora Venezolana de la Ciencia, Cabudare, Edo. Lara, Venezuela. ²BsC. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ³BsC. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ⁴MD,MSc, PhD. Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

RESUMEN

La malaria es una de las enfermedades metaxénicas más importantes en la actualidad y en Venezuela, constituye la mayor epidemia del siglo XXI en la región de las Américas. Este trabajo tiene como objetivo determinar la prevalencia de casos de malaria en Playa Colorada, Estado Sucre, diagnosticados durante la jornada de trabajo de Campamento Universitario Multidisciplinario de Investigación y Servicio de la Universidad Central de Venezuela (CUMIS UCV) y comparar la utilidad diagnóstica de la prueba rápida SD Bioline Malaria Ag P.f/P.f/P.v. Estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, de corte transversal y correlacional, realizado en 29 pacientes, entre el 22 y 24 de junio del año 2019. Se obtuvo una prevalencia de 1,05 % con respecto a los pacientes totales de la jornada, lo cual representa un 31 % de casos confirmados de malaria en los pacientes incluidos en el estudio. Las pruebas rápidas para malaria sólo reportaron un falso positivo y ningún falso negativo con respecto a la gota gruesa y extendido. A pesar de que el Estado Sucre constituye uno de los principales contribuyentes de casos de malaria en el país, la prevalencia reportada en este estudio fue baja, posiblemente debido a múltiples factores como las infecciones asintomáticas y submicroscópicas en zonas endémicas. Se recomienda el despistaje de pacientes asintomáticos y la utilización de métodos de diagnóstico

molecular al momento de planificar estrategias de control de infecciones.

Palabras clave: Malaria; Venezuela; Diagnóstico; Microscopio; Sensibilidad.

SUMMARY

Malaria is one of the most important metaxenic diseases today and in Venezuela, it constitutes the largest epidemic of the 21st century in the region of the Americas. The objective of this work is to determine the prevalence of malaria cases in Playa Colorada, Sucre state, diagnosed during the Multidisciplinary University Camp for Research and Service of the Central University of Venezuela (CUMIS UCV) field trip and to compare the diagnostic utility of the SD Bioline Malaria Ag P.f/P.f/P.v rapid test. Epidemiological, observational, descriptive, cross-sectional and correlational study, carried out in 29 patients, between June 22 and 24, 2019. A prevalence of 1.05 % was obtained with respect to total day patients, which represents 31 % of confirmed cases of malaria in the patients included in the study. Rapid tests for malaria reported only one false positive and no false negatives for the thick and thin blood smear. Despite the fact that Sucre state constitutes one of the main contributors of malaria cases in the country, the prevalence reported in this study was low, possibly due to multiple factors such as asymptomatic and submicroscopic infections in endemic areas. Screening of asymptomatic patients and the use of molecular diagnostic methods is recommended when planning infection control strategies.

Key words: Malaria; Venezuela; Diagnosis; Microscopy; Sensitivity.

Responsable: BsC. Natalia Vivas.

ORCID: 0000-0001-9537-6219¹

ORCID: 0000-0001-9262-4264²

Correo electrónico: nataliadanielavivasvitora@gmail.com.

Historia del artículo:

Recibido en la forma original: 10-10-2021. Aceptado en su versión final: 27-12-2021. Publicado On-line: 30-01-2022.

DOI: 10.54868/BVI.2021.32.2.4.

INTRODUCCIÓN

La malaria es una de las enfermedades metaxénicas (EM) más importantes en la actualidad. En el año 2019 se reportaron 229 millones de casos en el mundo, siendo *Plasmodium vivax* la especie predominante en las Américas; región que además de caracterizarse por poseer la menor incidencia, desde el 2005 y durante casi diez años, había registrado un progreso sostenido hacia la erradicación de esta enfermedad. Sin embargo, desde el 2015, con el desarrollo de la epidemia en Venezuela y brotes en localidades endémicas en Brasil y Colombia, esta tendencia se ha visto gravemente afectada. En el 2018, estos países en conjunto conformaron el 90 % de todos los casos reportados, proviniendo la mitad del territorio venezolano, y asimismo, para el 2019, reportó el 70 % de las muertes en la región¹⁻³.

En contraste con la situación actual, durante la década de los 70, Venezuela era considerada líder en materia de salud pública, al haber declarado más del 70 % de su territorio libre de malaria. Hasta el año 2003, la incidencia de esta enfermedad había seguido un patrón endemo-epidémico en dos regiones: Guayana y el noreste del país. Sin embargo, esta situación comenzó a tomar un nuevo rumbo, a partir de las actividades mineras ilegales que empezaron a establecerse en el Estado Bolívar; la migración interna de trabajadores hacia y desde las minas; y la crisis económica, la hiperinflación que llegaría a más del 2616 % y la inestabilidad política, que se han desarrollado nacionalmente y de forma exponencial, desde el año 2014. Todos estos factores han redundado en los esfuerzos destinados hacia la vigilancia epidemiológica de enfermedades y control de vectores, distribución de insecticidas, mosquiteros, tratamientos y métodos diagnósticos, escasez general de medicinas y creación de un mercado negro de antimaláricos. Aunado a esto, la disminución de los esfuerzos del Estado destinados a la recolección y reporte de datos, reflejado en la suspensión de la publicación del Boletín Epidemiológico desde el año 2014 (cuya vigencia se remontaba al año 1938) y la eliminación del Centro Venezolano para la Clasificación de Enfermedades, que formaba parte del Ministerio de Salud y que se encargaba de enviar estadísticas de morbimortalidad actualizadas para la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴⁻⁹.

Así es como Venezuela experimenta un aumento de más del 70 % en los casos, entre 2016 y 2017, la tasa más alta reportada en el mundo.

Para el año 2019 se reportaron 467 000 casos, más de 10 veces de los notificados a inicios del presente milenio. Actualmente el 90 % de los casos provienen de Amazonas, Bolívar y Sucre, causados en su mayoría por *P. vivax*. La malaria en Sucre reemergió en el año 1982 y desde entonces ha sido difícil de controlar, constituyendo actualmente el estado más importante del foco oriental y uno de los epicentros de la epidemia. Sólo en 2019, Médicos Sin Fronteras diagnosticó y trató 12 225 casos de malaria^{3,8,10-12}.

De esta forma, entre las estrategias clave para establecer una vigilancia epidemiológica y medidas de control efectivas, el diagnóstico oportuno y específico de enfermedad por *Plasmodium* y por consiguiente el inicio temprano y adecuado del tratamiento, cobran un papel protagónico. La gota gruesa y el extendido realizados en una misma lámina y observados bajo el microscopio, se realizan desde hace más de 100 años y siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la malaria, ya que permite: identificar la especie y el estadio de desarrollo, cuantificar los parásitos, hacer seguimiento a la respuesta al tratamiento, detectar gametocitos, evaluar las características del eritrocito o célula huésped (sólo en el extendido) y diagnosticar otros parásitos en sangre. Este método, además, considerando las ventajas ofrecidas y su sensibilidad de aproximadamente 50-100 parásitos/mL de sangre y especificidad del 100 %, es económico, comparado con otros métodos con sensibilidad y especificidad comparable o incluso superior, como la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), de mayores restricciones técnicas, operativas y económicas^{11,13-15}.

Sin embargo, debido a diversas limitaciones, entre ellas: la necesidad de un personal entrenado, dificultad en el mantenimiento de los controles de calidad de los procedimientos, disponibilidad de reactivos e insumos necesarios, y discrepancias en las técnicas empleadas que limitan la comparación de resultados diagnósticos obtenidos en distintas áreas, se ha introducido y masificado el uso de pruebas de diagnóstico rápido o ensayos inmunocromatográficos de diagnóstico rápido basados en la captura de antígenos utilizando anticuerpos inmovilizados sobre una membrana de nitrocelulosa, principalmente en las áreas de difícil acceso donde el diagnóstico microscópico no es viable, fortaleciendo de esta forma, la red diagnóstica. En general, se ha podido demostrar que estas técnicas tienen una sensibilidad superior al 90 % en parasitemias superiores a 100 parásitos/ μ L y una especificidad por encima del 90 %^{11,16,17}.

De igual forma, este método presenta sus

limitaciones: la necesidad de condiciones de almacenamiento específicas, resultados discrepantes dependiendo del lote, reducida sensibilidad ante parasitemias bajas y posibilidad de falsos positivos, algunas no identifican la especie de *Plasmodium*, ninguna cuantifica la densidad parasitaria ni el estadio y además, no se recomiendan para la vigilancia terapéutica ya que los antígenos pueden persistir más de un mes después de haber terminado un tratamiento eficaz para la enfermedad^{16,18}.

La SD Bioline Malaria Ag P.f/P.f/P.v es una prueba rápida cualitativa para la detección de la proteína rica en histidina II (HRP-II) y lactato deshidrogenasa de *Plasmodium* (pLDH) de *Plasmodium falciparum* (Pf), y pLDH de *Plasmodium vivax* (Pv) en la sangre humana. Viene en forma de cassette y se hace el +diagnóstico mediante la observación de las líneas que se forman en la ventanilla de lectura, en donde C es la línea de control que siempre debe marcarse para determinar la validez de la prueba, T1 y T2 corresponden a *P. falciparum* y T3 corresponde a *P. vivax*¹⁹.

Considerando la insuficiente información publicada respecto a la prevalencia de esta enfermedad en comunidades pequeñas y turísticas, y la eficacia de estas pruebas rápidas en condiciones de trabajo de campo diario, cuyo desarrollo no sólo es crucial, sino un reto operativo; la presente investigación se ha realizado con el propósito de determinar la prevalencia de casos de malaria en Playa Colorada, Estado Sucre, diagnosticados durante la jornada médico-odontológica de tres días del CUMIS UCV y comparar la utilidad diagnóstica de la prueba rápida SD Bioline Malaria Ag P.f/P.f/P.v con la de la gota gruesa y extendido.

METODOLOGÍA

Sitio de estudio

El estudio se realizó en el sector de Playa Colorada, ubicado en la parroquia Raúl Leoni, ciudad Los Puertos de Santa Fé, municipio Sucre, Estado Sucre, Venezuela, donde CUMIS UCV llevó a cabo una jornada médico-odontológica de tres días durante el mes de junio de 2019. Este municipio es el más habitado del estado, con un total de 358 919 habitantes, de los cuales 16 617 viven en la parroquia Raúl Leoni²⁰.

El Estado Sucre se encuentra ubicado en la región Nororiental del país, limita al norte con el Estado Nueva Esparta y el Mar Caribe, al sur con los estados Monagas y Anzoátegui, al este con el océano Atlántico y al oeste con el mar Caribe.

Posee una superficie de 11 800 Km², tiene una población de 896 291 habitantes (INE 2011), se divide política y administrativamente en quince municipios y cincuenta y cinco parroquias.

Presenta un clima tropical, su temperatura media anual es de 26,8 °C y la precipitación de 360 mm, que varía dependiendo de varios factores como la altura, la proximidad al mar, la acción de los vientos y los movimientos atmosféricos. Las principales actividades económicas comprenden la pesca, agricultura y turismo ya que aquí se encuentra el Parque Nacional de Mochima.

Diseño de estudio y participantes

Se realizó un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, de corte transversal y correlacional. Se incluyeron dentro del estudio, mediante muestreo no probabilístico por conveniencia, todos los pacientes (pediátricos y adultos) con sospecha clínica de malaria, que fueran residentes de Playa Colorada, Estado Sucre, que acudieron a la jornada médico-odontológica realizada por CUMIS UCV, durante el mes de junio de 2019 y que desearan ingresar voluntariamente a la investigación, para un total de 29 muestras analizadas. Se excluyeron del estudio todos los casos sospechosos de malaria con posible transmisión en una comunidad diferente a la mencionada y que no cumplieran con los demás criterios de inclusión establecidos.

Se realizó la PDR SD Bioline Malaria Ag P.f/P.f/P.v a todos los pacientes que fueran clasificados como casos probables de malaria y posteriormente se confirmó el diagnóstico mediante Gota Gruesa (GG) y Extendido de Sangre Periférica (ESP), procedimiento llevado a cabo por el bioanalista de la organización. Posteriormente, todas las GG y ESP fueron revisadas y confirmadas por expertos en el área del Laboratorio de Malariología del Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldón", localizado en la Universidad Central de Venezuela. Cada uno de los participantes fueron evaluados por un médico entrenado asistido por un estudiante de medicina, quienes realizaron una historia clínica, un examen físico detallado y finalmente, de ser necesario, administraron tratamiento siguiendo los lineamientos del protocolo terapéutico nacional antimalárico.

Definición de caso probable

Se definió como caso probable a todo paciente pediátrico o adulto, con fiebre (temperatura oral igual o mayor a los 37,5 °C) actual o reciente (hasta 72 horas) y/o con otros síntomas sugestivos de malaria no complicada, como: escalofríos, diaforesis, malestar general, cefalea, dolores

musculares, astenia, náuseas o vómitos; residente permanente o temporal (mínimo 15 días consecutivos) del área endemo-epidémica, Playa Colorada.

Aspectos éticos

A todos los participantes se les explicó el estudio a detalle, garantizando la privacidad y protección de los datos recopilados. Cada uno firmó el consentimiento informado respectivo. Además, se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki. Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la Escuela de Medicina José María Vargas de la Universidad Central de Venezuela.

Procedimientos diagnósticos

Prueba de Diagnóstico Rápido (PDR): se procesaron e interpretaron siguiendo los lineamientos del fabricante. Un estudiante debidamente entrenado bajo la supervisión del bioanalista, procedió a tomar la muestra de sangre del lóbulo de la oreja del paciente mediante una lanceta, previas medidas de asepsia y antisepsia. Se recolectó la sangre de la segunda gota con el tubo capilar y se depositó en la ventana para la muestra del cassette, identificada con el número 1. Posteriormente se añadieron cuatro gotas de buffer en la ventana para el mismo, identificada con el número 2. Finalmente se esperaron 15 minutos y se hizo lectura de los resultados. Se verificó la validez de todas las pruebas confirmando la reacción en la línea control "C". Los resultados se mantuvieron en reserva para no interferir con los de GG y ESP Si se obtenía un resultado dudoso o no válido, se repetía la PDR.

Gota gruesa y Extendido: se tomaron y procesaron siguiendo las normas técnicas nacionales para el diagnóstico de malaria. Se realizó una punción en el lóbulo de la oreja, previas medidas de asepsia y antisepsia, se colocó una gota de sangre en $\frac{1}{3}$ de la lámina portaobjeto, la cual se toca con otra lámina manteniendo un ángulo de 45° y se desplaza hacia el otro extremo para hacer el extendido. Por otro lado, se colocaron 2 o 4 gotas de sangre en $\frac{1}{4}$ de la misma lámina portaobjetos, con la punta de la otra lámina se hicieron movimientos circulares para desfibrinar la sangre, se dejó secar la preparación, se fijó el extendido con metanol y se tiñó la gota gruesa y el extendido con colorante Giemsa, dejándolo secar por 20 a 25 minutos, para finalmente lavarlo con abundante agua de chorro y observar bajo el microscopio con el objetivo 100x. Todas las muestras fueron diagnosticadas

en ciego. Siempre que había discrepancia entre la PDR y GG/EXP se tomaron como referencia los resultados de las últimas.

Manejo de los datos y análisis estadístico

La data obtenida fue descargada y organizada usando el programa Excel 2010 (Microsoft), trasladada luego al programa Epi Info para Windows versión 7.2.3.1 (CDC) para el análisis estadístico. De acuerdo con la caracterización demográfica, las variables nominales se expresaron en frecuencia y las variables continuas en medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar). Por otro lado, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

RESULTADOS

En el marco de la jornada médico-odontológica de CUMIS UCV se atendió un total de 861 pacientes, de estos el 3,37 % (n=29) presentó síntomas sugestivos de malaria al momento de ser evaluados, clasificándolos como casos probables de malaria. El 31,03 % (n=9) de los pacientes con síntomas sugestivos de malaria presentaron gotas gruesas positivas para *Plasmodium vivax*, confirmando el diagnóstico. Esto representa una prevalencia del 1,05 % de casos confirmados entre los pacientes totales de la jornada (Tabla 1).

Los pacientes con síntomas sugestivos de malaria (n=29) tenían una edad promedio de $23,90 \pm 15,76$ años, siendo el 65,52 % (n=19) mayores de 18 años de edad y el 51,72 % (n=15) del sexo femenino. Mientras que los pacientes con diagnóstico confirmado por gota gruesa (n=9) tenían una edad promedio de $28,44 (\pm 21,49)$, siendo el 66,67 % (n=6) mayores de 18 años de edad y el 55,56 % (n=5) del sexo masculino. En cuanto a los pacientes con síntomas sugestivos de malaria con gota gruesa negativa (n=20), estos tenían una edad promedio de $21,85 (\pm 12,54)$, siendo el 65 % (n=13) mayores de 18 años y el 55 % (n=11) del sexo femenino (Tabla 1).

Los resultados de las pruebas rápidas para malaria solo presentaron una discordancia con los resultados de las gotas gruesas, un falso positivo. Resultando en una sensibilidad del 100 %, especificidad del 95 %, valor predictivo positivo de 90 % y valor predictivo negativo del 100 % para esta prueba rápida, en comparación al estándar de oro (gota gruesa y extendido realizado por un experto), lo que representa una prevalencia del 31 % de las muestras tomadas.

Tabla 1. Prevalencia de malaria de acuerdo con las características de los pacientes

Características	Pacientes totales (n=861)	Pacientes con síntomas sugestivos de malaria (n=29)	Pacientes con síntomas sugestivos de malaria y gota gruesa negativa (n=20)	Pacientes con diagnóstico de malaria confirmado por gota gruesa (n=9)
Edad (años)	23,50 (± 19,96)	23,90 (± 15,76)	21,85 (±12,54)	28,44 (±21,49)
Sexo:				
Masculino	31,24 % (n=269)	48,28 % (n=14)	45 % (n=9)	55,56 % (n=5)
Femenino	68,76 % (n=592)	51,72 % (n=15)	55 % (n=11)	44,44 % (n=4)
Grupo etario:				
Adultos (>18 años)	53,66 % (n=462)	65,52 % (n=19)	65 % (n=13)	66,67 % (n=6)
Pediátricos (<18 años)	46,34 % (n=399)	34,48 % (n=10)	35 % (n=7)	33,33 % (n=3)

Fuente: Datos recolectados en la jornada de salud en Playa Colorada, Estado Sucre, Campamento Universitario Multidisciplinario de Investigación y Servicio, Universidad Central de Venezuela, 2019.

DISCUSIÓN

A nivel mundial la tendencia de los casos de malaria ha sido hacia la reducción, viéndose inclusive, como en la región de las Américas, ha disminuido en un 75 % en varios países. No obstante, la enfermedad prevalece y en el caso de Venezuela se agudiza de forma significativa, presentando lo que se ha categorizado como la “mayor epidemia de malaria del siglo XXI en la región de las Américas, con el mayor número de casos y muertes”, contribuyendo junto con Brasil, Colombia y Perú a 90 % de los casos del continente. Con un total estimado reportado de 467 000 casos para 2019, valor que supera el número reportado en los 31 años precedentes^{21,22}.

Al respecto, es importante acotar que el estado Sucre ha representado uno de los principales contribuyentes, reportando 55 342 casos en 2018, un aumento del 3,4 % comparado al año previo, además, en el último Boletín Epidemiológico publicado oficialmente (semana 52 del año 2016), constituye el tercer estado con mayor cantidad de casos luego de Bolívar y Amazonas, y presenta la cuarta mayor incidencia parasitaria anual del país con un valor de 22,7. Asimismo, el Boletín desglosa que en la semana 52, 82 casos (37,2 % del total del estado Sucre) provenían del municipio Sucre, y en específico, 49 procedían de la parroquia Raúl Leoni, donde se encuentra ubicada Playa Colorada, lugar de realización de la presente investigación^{23,24}.

Dicho esto, se esperaría encontrar una alta prevalencia al momento de diagnosticar los casos, sin embargo, se encontró una tasa de 1,05 % (n=9) de casos confirmados de malaria con respecto al total de pacientes atendidos (n=861), e incluso, de éstos, sólo el 3,37 % presentaron

sintomatología que permita caracterizarlos como casos probables de malaria. Este hallazgo, aunque inusual en principio, no es sin precedentes, destacando que, en un estudio similar realizado en 2007, empleando diagnóstico molecular por PCR, se reportó una prevalencia del 2 % de casos de infección por malaria, en la población estudiada del estado Sucre, todos por *Plasmodium vivax*, resultados concordantes con los de esta investigación²⁵.

Aún así, en vista del pronunciado aumento de casos en los últimos 15 años, la prevalencia real probablemente ha de ser mayor a la encontrada, hecho que lleva a plantear posibles explicaciones. Una de ellas es que exista una gran cantidad de casos no diagnosticados, como resultado de una alta prevalencia de infecciones asintomáticas, siendo preciso acotar que, dentro de éstas, se incluirían infecciones subpatentes o submicroscópicas, que con parasitemias muy bajas se encontrarían por debajo del límite de detección de los métodos empleados con mayor frecuencia: PDR y la microscopía óptica²⁶.

Un primer aspecto que se puede asociar a esta posibilidad es el hecho de que el Estado Sucre, es un área endémica de malaria, encontrándose en repetidas ocasiones que las infecciones suelen ser asintomáticas, como la mayoría de las infecciones en áreas endémicas. A su vez, esto se ha explicado de varias maneras, en principio se ha reportado como la exposición repetida a malaria se asocia a una reducción de la densidad parasitaria, consecuencia del desarrollo de inmunidad. Asimismo, esta reducción puede ocurrir incluso en áreas específicas dentro de una región, así como se reporta en zonas de transmisión moderada o alta en Tanzania donde el 80 % de los casos en hogares con alta exposición

a vectores son submicroscópicos. De esta forma, se sugiere que una exposición previa conduce a menor parasitemia, y por ende a una mayor prevalencia de casos subpatentes²⁷⁻²⁹.

De modo similar, se reporta una asociación entre edad, frecuencia de exposición e infecciones subpatentes, describiéndose cómo pacientes de edad avanzada podrían mantener densidades parasitarias por debajo del límite de detección de las PDR en áreas de transmisión estable, situación explicada por la teoría de que, a mayor edad, existe una mayor exposición, y como consecuencia, el desarrollo de inmunidad suficiente para tolerar las infecciones³⁰.

Otras explicaciones posibles para la alta prevalencia de casos asintomáticos en áreas endémicas incluye la existencia de resistencia a los medicamentos por la especie de malaria predominante (situación más frecuente con *Plasmodium falciparum*) o fallas en el cumplimiento de los regímenes terapéuticos por parte de los pacientes, especialmente en áreas endémicas de *Plasmodium vivax*, ya que no completan su tratamiento llevando el parásito a niveles subpatentes pero sin eliminar por completo la infección. Pudiendo ser de gran importancia esta última explicación, ya que, como consecuencia de la difícil situación socioeconómica de Venezuela, persisten fallos en el acceso y seguimiento adecuado de los regímenes terapéuticos³⁰.

Un tercer aspecto que apoya la posibilidad de una alta prevalencia de casos asintomáticos en el área, es el hecho que 100 % de los casos encontrados fueron infecciones por *Plasmodium vivax*. Este hallazgo resulta esperado tomando en cuenta que es la especie prevalente en Venezuela y en especial, en el foco oriental, describiéndose inclusive, tanto a nivel continental como nacional, más del 70 % de los casos por este agente^{2,24}.

Partiendo de esta consideración, es preciso acotar como *P. vivax* se caracteriza por una menor concentración de parásitos en sangre periférica que otras especies como *Plasmodium falciparum*, teniendo un ciclo de transmisión complejo, que se asocia a la posibilidad de recaídas y a una alta prevalencia de portadores asintomáticos. Al respecto, se ha descrito que esta especie, durante su ciclo de vida, presenta una etapa hepática de larga duración que le permite permanecer por periodos prolongados, incluso cuando la infección primaria se ha tratado con éxito^{31,32}.

Esto lo logra al alojarse dentro de los hepatocitos en forma de hipnozoitos inactivos, que posteriormente se reactivan, con reaparición del estadio sanguíneo y recaída clínica. Observándose

infecciones repetidas y oportunidades adicionales de transmisión de una sola picadura cuando el tratamiento no actúa sobre las reservas de hipnozoitos, lo cual se asocia con el fallo terapéutico y la aparición de infecciones recurrentes^{31,32}.

A esto, se agrega además que estudios recientes han comprobado que los portadores asintomáticos pueden infectar mosquitos contribuyendo con la transmisión, en especial en los casos por *P. vivax*. Se ha encontrado, partiendo de la expresión génica *in vivo*, que esta especie presenta gametogénesis temprana, iniciando al momento en que ingresa a la sangre, lo cual es notable, ya que éstas formas son responsables tanto de infecciones submicroscópicas, que en 89 % de los casos no presentan síntomas, como de la transmisión del parásito a los vectores, pudiéndose concluir que existe una transmisibilidad importante en los pacientes infectados por *P. vivax* que no presentan síntomas^{26,32,33}.

Reportándose, además, en otros estudios, que los pacientes asintomáticos con infecciones de larga duración presentan la mayor proporción de gametocitos maduros, siendo igual de infecciosos para los mosquitos que pacientes agudos, a pesar de tener una baja parasitemia. Asimismo, en estudios realizados en Camerún, Gambia, Mali, Senegal y Uganda, se halló que el 27,6 % de las personas carentes de gametocitos detectables microscópicamente, funcionaban como portadoras de gametocitos submicroscópicos al mantener la capacidad de infectar mosquitos. Siendo necesario enfatizar cómo a pesar de ser tasas relativamente bajas de infección submicroscópica, la alta prevalencia de estos casos en áreas endémicas destaca su rol como potenciales reservorios infecciosos^{33,28}.

Sumándose el hecho de que un paciente sintomático tiene una mayor probabilidad de buscar tratamiento, aumentando así su tasa de recuperación y pudiéndose, de esta forma, atribuir a los casos asintomáticos, una importancia aún mayor en la transmisión. Se ha descrito en modelos matemáticos, cómo a nivel poblacional, los casos asintomáticos, tienen un mayor impacto en la transmisión de la enfermedad en las infecciones por *P. vivax*, comparado con aquellas por *P. falciparum*³².

De lo anterior, se puede entender cómo resulta plausible que exista una prevalencia importante de casos asintomáticos, evidenciándose además, que en otros estudios similares a este, al restringir el uso de PDR a pacientes sintomáticos, se pueden ignorar cantidades tan elevadas como el 50 % de los pacientes. A esto se agregan

los casos de infección submicroscópica que al no ser detectados por los métodos de diagnóstico más empleados (PDR y GG/EXP) y constituyen un obstáculo importante. De ahí que se haga referencia en la literatura a que los métodos diagnósticos frecuentes, potencialmente subestiman la prevalencia debido a infecciones subpatentes y asintomáticas^{30,33}.

Resulta relevante acotar cómo esta situación, asociada tanto a inmunidad (por exposiciones repetidas), infecciones submicroscópicas, pacientes en estadios iniciales de la infección y pacientes que recibieron tratamiento incompleto, representan un reto importante para los esfuerzos de control. Se destaca así el papel crucial que tendría tanto el despistaje en pacientes asintomáticos, así como el uso, en la medida de lo posible, de métodos de diagnóstico molecular al momento de planificar estrategias de control de infecciones^{26,29}.

Otro factor posiblemente asociado a la baja frecuencia de casos hallada en esta investigación es la época del año en que fue realizada. En este sentido, se ha demostrado que existe una relación entre las condiciones climáticas y la prevalencia de malaria en un momento dado: la lluvia y la humedad tienen una correlación positiva con el aumento posterior en los casos de malaria. Por ejemplo, en estudios realizados en África, se encontró de 1 a 2 meses luego del pico del periodo de lluvias, se presenta la mayor cantidad de casos de malaria. Adicional a esto, existen registros históricos que demuestran cómo los casos de malaria en Venezuela aumentan en un tercio, el año posterior a tormentas tropicales^{34,35}.

Siguiendo esta línea de ideas, el Estado Sucre presenta un clima variable, con dos temporadas: una de sequía, tradicionalmente descrita de enero a junio y una de lluvias de julio a diciembre. Coincidiendo entonces, la jornada de CUMIS UCV, con el periodo de lluvias, razón por la cual el pico de casos no sería en ese momento, sino que se esperaría ocurra en los meses posteriores a este. Por otro lado, en investigaciones previas realizadas en la región, se ha descrito que los meses con mayor cantidad de casos de malaria son de enero a marzo y de agosto a diciembre, generalmente en el periodo vacacional. Asimismo, el pico de casos suele presentarse en febrero, asociándose con la movilidad durante carnavales y navidad^{36,37}.

En relación con la edad, más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de malaria confirmado por gota gruesa fueron adultos (>18 años) y la edad promedio fue de 28 años. Estos hallazgos coinciden con otros estudios en Venezuela y

Latinoamérica. En un trabajo sobre la situación epidemiológica en el año 2009 sobre malaria en Venezuela, en el Estado Sucre, el 71,1 % de los casos diagnosticados eran pacientes entre 15 y 64 años de edad, y en el Estado Bolívar la mayor incidencia de malaria era de 80,7 % en los pacientes del mismo rango de edades y el 60,9 % de los casos entre 20 y 49 años³⁸.

En el mismo estudio, en el Estado Sucre se evidenció que el sexo predominante era el masculino con un 56,5 % de los casos. Esto concuerda con los datos obtenidos durante la jornada, ya que el 55,56 % de los pacientes diagnosticados por gota gruesa fueron hombres. Es importante resaltar que aunque los hombres no fueron ni un tercio de los pacientes atendidos en la jornada, fueron más de la mitad de los casos diagnosticados de malaria. Además, de acuerdo con los resultados del estudio mencionado anteriormente, en otros estados de Venezuela, como en Bolívar, el género masculino también coincide con la mayoría de los casos con un 68,9 %³⁸.

En el informe de la Organización Panamericana de la Salud sobre la situación de la malaria en las Américas, realizado en el año 2017, se reportó que entre el 2013 y 2017 la mayoría de los casos fueron entre las edades de 15 y 24 años de edad. Sin embargo, en Venezuela y Surinam el rango de edad se mantiene entre 15 y 49 años, países que reportan más de la mitad de los casos de las Américas para el año 2017³⁹.

A su vez, en este informe se reportó que seis de cada diez casos diagnosticados de malaria en las Américas son hombres. Esto se debe a que la enfermedad está asociada a actividades al aire libre, como la minería y el trabajo agropecuario, siendo las principales ocupaciones de los hombres. Por lo tanto, a esto también se le atribuye la edad, porque los hombres jóvenes entre 15 y 49 años son quienes realizan estos trabajos³⁹.

En un estudio donde se evaluó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba rápida basada en la detección de la pLDH (OptiMALR) kit individual para el diagnóstico de malaria en áreas endémicas de Perú, dicha prueba tuvo niveles de sensibilidad de 95,7 %, especificidades de 97,1 %, valor predictivo positivo de 97,7 % y valor predictivo negativo de 95,3 %, concluyendo que la prueba rápida constituye un método con buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malaria y puede ser usado en lugares donde no se dispone de laboratorios o microscopistas^{13,40}.

En contraste a esto, un estudio realizado en niños menores de cinco años con diagnóstico

presuntivo de malaria en el hospital de Yariman Bakura en Gusau, encontró que, de 55 pacientes con gotas gruesas positivas, solo 10 resultaron positivos en la prueba rápida, teniendo estas últimas una sensibilidad del 9,09 %, especificidad del 92,06 %, valor predictivo positivo de 50 % y valor predictivo negativo de 53,70 %. Por estos motivos, recomiendan que se realice un estudio microscópico cuando existe la posibilidad de llevarlo a cabo, aun cuando se cuente con una prueba rápida negativa⁴¹.

En otro estudio llevado a cabo en Urabá, una región costera de Colombia, compararon la prueba rápida Now ICT malaria Pf/Pv® frente a la microscopía (gota gruesa-extendido) para diagnóstico de malaria. En dicho trabajo, la sensibilidad de Now ICT malaria Pf/Pv® para *P. vivax* fue de 75 % y la especificidad fue de 99 %¹⁸.

En Venezuela, se realizó un estudio comparativo entre la prueba rápida OptiMAL y la gota gruesa y extendido en dos grupos de individuos (sintomáticos y asintomáticos) de diferentes áreas endémicas del país. Se encontró que la prueba OptiMAL mostró una sensibilidad del 96,4 %, 100 % de especificidad, un valor predictivo positivo de 100 % y un valor predictivo negativo de 97,5 %⁴².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un pronto diagnóstico parasitológico en todos los casos sospechosos de paludismo antes de administrarles un tratamiento. Las pruebas diagnósticas rápidas son de fácil realización e interpretación, proporcionan resultados con rapidez, requieren escasa formación⁴³.

Sin embargo, es importante recalcar que las pruebas diagnósticas rápidas no diferencian infección por especie única, de infecciones mixtas; no permiten cuantificar parasitemia, ni por tanto, el seguimiento de la efectividad del tratamiento; no permiten diferenciar infección actual de reciente (adecuadamente tratada), ya que los antígenos permanecen en sangre de 6 a 30 días, la sensibilidad disminuye en bajas parasitemias y no están exentos de falsos positivos como en casos de pacientes con enfermedades autoinmunes⁴⁴.

A pesar de esto, en comunidades de difícil acceso y con limitación a los servicios de salud, pueden ser de gran utilidad diagnóstica. Además, la sensibilidad y especificidad de la gota gruesa están determinadas por la densidad de la parasitemia y por la experiencia del microscopista, pudiendo reportar falsos negativos o una especie del parásito diferente a la que está ocasionando la infección. En este caso, las gotas gruesas y extendidos fueron evaluados por el Laboratorio de Malariología del Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldón"⁴⁴.

Cabe destacar, además, que en zonas endémicas suele existir un porcentaje de pacientes asintomáticos. En un estudio realizado en el Estado Amazonas se ha demostrado a través de diagnóstico microscópico y por PCR la presencia de individuos asintomáticos con bajas densidades parasitarias. En Coyowateri, Parima B y Cocholowateri se ha observado, alta frecuencia de infecciones por *P. vivax* en individuos asintomáticos mayores de 5 años y baja frecuencia de infecciones por *P. falciparum* en individuos sintomáticos de todas las edades⁴⁵.

Si bien la malaria constituye una de las principales enfermedades metaxénicas a nivel nacional, son pocas las cifras disponibles con respecto a la utilidad de las pruebas rápidas en la población venezolana, incluyendo a pacientes asintomáticos o con bajas parasitemias, en comparación con la gota gruesa y extendido. Dicha información representa la base de la creación de estrategias de vigilancia epidemiológica que permitan optimizar el diagnóstico y tratamiento de la malaria, sobre todo en zonas endémicas con difícil acceso a servicios de salud.

CONCLUSIONES

La prueba rápida presentó sensibilidad y especificidad aceptables, al confirmarse con la gota gruesa y el extendido, siendo útil para operaciones de campo, particularmente aquellas ejecutadas por personal no especializado en el diagnóstico de la malaria por microscopía óptica. De igual forma, siendo el Estado Sucre una de las principales áreas endémicas de Venezuela, se puede explicar la baja prevalencia de casos diagnosticados, debido a la alta prevalencia de infecciones asintomáticos y parasitemias subpatentes.

De igual forma los autores resaltan la importancia de involucrar a la sociedad civil, principalmente a los estudiantes de medicina o de otras áreas de la salud, en estudios epidemiológicos de la salud de la población venezolana, como un instrumento sustancial de aprendizaje y una de las mejores herramientas que posee cualquier Estado para democratizar las estadísticas nacionales.

Una de las limitaciones que debe tomarse en consideración, es la necesidad de los autores de autofinanciar el presente trabajo durante su ejecución. A pesar de contar con el apoyo de múltiples pilares de la sociedad civil, el apoyo de las instituciones estatales resultaría clave para la realización de esta clase de estudios que abarquen una población más extensa.

Recomendamos, asimismo, continuar las

investigaciones para determinar la sensibilidad y la especificidad de las diferentes pruebas de diagnóstico rápido disponibles en el país y en los diferentes grupos étnicos. Además, de ser posible, considerar utilizar la PCR como prueba de comparación por su capacidad de detección de densidades parasitarias muy bajas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

El autor responsable dispone de los datos que respaldan los hallazgos de este estudio.

REFERENCIAS

- Recht J, Siqueira A, Monteiro W, Herrera S, Herrera S, Lacerda M. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: Current challenges in malaria control and elimination [Internet]. *Malar J*. 2017 [citado el 08 de agosto de 2020];16(1). Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-017-1925-6>.
- Organización Mundial de la salud. *World Malaria Report 2019*. Ginebra; 2019.
- Organización Mundial de la Salud. *World Malaria Report 2020*. Ginebra; 2020.
- Griffing S, Villegas L, Udhayakumar V. Malaria Control and Elimination, Venezuela, 1800s–1970s [Internet]. *Emerg Infect Dis*. 2014 [citado el 08 de agosto de 2020];20(10):1691-1696. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193164/>.
- Grillet M, Hernández-Villena J, Llewellyn M, Paniz-Mondolfi A, Tami A, Vincenti-Gonzalez M et al. Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region [Internet]. *Lancet Infect Dis*. 2019 [citado el 10 de agosto de 2020];19(5):e149-e161. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(18\)30757-6/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(18)30757-6/fulltext).
- Gabaldón A. Malaria eradication in Venezuela: doctrine, practice, and achievements after twenty years [Internet]. *Am J Trop Med Hyg*. 1983 [citado el 10 de agosto de 2020];32:203–11. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/32/2/article-p203.xml>.
- Gabaldón A, Berti AL. The first large area in the tropical zone to report malaria eradication: north-central Venezuela [Internet]. *Am J Trop Med Hyg*. 1954 [citado el 10 de agosto de 2020];3: 793–807. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/3/5/article-p793.xml>.
- Page K, Doocy S, Reyna Ganteaume F, Castro J, Spiegel P, Beyrer C. Venezuela's public health crisis: a regional emergency [Internet]. *Lancet*. 2019 [citado el 15 de agosto de 2020];393(10177):1254-1260. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30344-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30344-7/fulltext).
- Daniels J. Increasing malaria in Venezuela threatens regional progress [Internet]. *Lancet Infect Dis*. 2018 [citado el 15 de agosto de 2020];18(3):257. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30086-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30086-0/fulltext).
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. *Actualización Epidemiológica de Malaria en las Américas*. Washington, D.C.; 2019.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. *Fundamentos en el diagnóstico y control de la malaria*. 2011.
- Médicos Sin Fronteras. *Venezuela: contribuimos en la lucha contra la malaria y apoyamos infraestructuras sanitarias en el Estado Sucre*. 2020.
- González-Cerón L, Rodríguez MH, Betanzos AF, Abadía A. Eficacia de una prueba rápida para el diagnóstico de *Plasmodium vivax* en pacientes sintomáticos de Chiapas, México [Internet]. *Salud Publica Mex* 2005 [citado el 12 de septiembre de 2020];47:282-287. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000400005.
- Ministerio de Salud y Protección Social. *Manual para el diagnóstico de malaria no complicada en puestos de diagnóstico y tratamiento*. Bogotá; 2015.
- Cortés L, Guerra Á. Análisis de concordancia de tres pruebas para el diagnóstico de malaria en la población sintomática de los municipios endémicos de Colombia [Internet]. *Biomed*. 2020 [citado el 12 de septiembre de 2020];40(1):117-128. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4893>.
- Metzger W, Vivas-Martínez S, Giron A, Vaccari E, Campos E, Rodríguez I et al. Assessment of routine malaria diagnosis in the Venezuelan Amazon [Internet]. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2011 [citado el 13 de septiembre de 2020];105(5):262-268. Disponible en: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/105/5/262/1884266>.
- Mendoza N, Cucunubá Z, Aponte S, Gonzalez N, Bernal S. Evaluación de campo de la precisión diagnóstica de la prueba de diagnóstico rápido SD Bioline Malaria Antigen Pf/Pv® en Colombia [Internet]. *Biomed*. 2013 [citado el 13 de septiembre de 2020];33(4). Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1464>.
- Carmona-Fonseca J, Franco Gallego A, Arango Flórez E, Agudelo García O, Maestre Buitrago A. Now ICT malatia Pf/Pv® frente a microscopía (gota gruesa-extendido) para diagnóstico de malaria en Urabá (Colombia) [Internet]. *IATREIA*. 2010 [citado el 20 de septiembre de 2020];23(2):137-145. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180519015005>.
- Organización Mundial de la Salud. *WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics*. 2018.
- Instituto Nacional de Estadística. *XIV CENSO NACIONAL DE POBLACIÓN Y VIVIENDA. Resultados por Entidad Federal y Municipio del Estado Sucre*. 2014.
- Douine M, Lambert Y, Musset L, Hiwat H, Blume L, Marchesini P et al. Malaria in Gold Miners in the Guianas and the Amazon: Current Knowledge and Challenges [Internet]. *Curr Trop Med Rep*. 2020 [citado el 20 de septiembre de 2020];7(2):37-47. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40475-020-00202-5>.
- Conn J, Grillet M, Correa M, Sallum M. Malaria Transmission in South America—Present Status and Prospects for Elimination [Internet]. *Towards Malaria*

- Elimination - A Leap Forward. 2018 [citado el 20 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/62219>.
23. Organización Panamericana de la Salud. Epidemiological Update Malaria in the Americas. Washington, D.C: PAHO/WHO; 2019.
 24. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Boletín Epidemiológico: Semana Epidemiológica N°52. Caracs: Gobierno Bolivariano de Venezuela; 2016.
 25. Rodulfo H, De Donato M, Mora R, González L, Contreras C. Comparison of the diagnosis of malaria by microscopy, immunochromatography and PCR in endemic areas of Venezuela [Internet]. *Braz J Med Biol Res*. 2007 [citado el 13 de enero de 2021];40(4):535-543. Disponible en: <https://www.scielo.br/bjmb/r/a/P6Px9tWHLmYwx4w9QswHMVw/?lang=en>.
 26. Battle K, Lucas T, Nguyen M, Howes R, Nandi A, Twohig K et al. Mapping the global endemicity and clinical burden of *Plasmodium vivax*, 2000–17: A spatial and temporal modelling study [Internet]. *Lancet*. 2019 [citado el 13 de enero de 2021];394(10195):332-343. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31096-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31096-7/fulltext).
 27. Shimizu S, Chotirat S, Dokkulab N, Hongchad I, Khowsroy K, Kiattibutr K, et al. Malaria cross-sectional surveys identified asymptomatic infections of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi* in Surat Thani, a southern province of Thailand [Internet]. *Int J Infect Dis*. 2020 [citado el 13 de enero de 2021];96:445-451. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220303295>.
 28. Mosha J, Sturrock H, Greenwood B, Greenwood B, Sutherland C, Gadalla N, et al. Epidemiology of subpatent *Plasmodium falciparum* infection: Implications for detection of hotspots with imperfect diagnostics [Internet]. *Malar J*. 2013 [citado el 02 de febrero de 2021];12(1). Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-12-221>.
 29. Bousema T, Okell L, Felger I, Drakeley C. Asymptomatic malaria infections: Detectability, transmissibility and public health relevance [Internet]. *Nat Rev Microbiol*. 2014 [citado el 02 de febrero de 2021];12(12):833-840. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3364>.
 30. Stresman G, Marube E, Bousema T, Cox J, Stevenson J, Owaga C, et al. High Levels of Asymptomatic and Subpatent *Plasmodium falciparum* Parasite Carriage at Health Facilities in an Area of Heterogeneous Malaria Transmission Intensity in the Kenyan Highlands [Internet]. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 [citado el 02 de febrero de 2021];91(6):1101-1108. Disponible en: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.14-0355>.
 31. Naing C, Whittaker M, Nyunt Wai V, Mak J. Is *Plasmodium vivax* Malaria a Severe Malaria?: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 [citado el 02 de febrero de 2021];8(8):e3071. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003071>.
 32. Adapa S, Taylor R, Wang C, Thomson-Luque R, Johnson L, Jiang R. *Plasmodium vivax* readiness to transmit: Implication for malaria eradication [Internet]. *BMC Syst Biol*. 2019 [citado el 19 de febrero de 2021];13(1). Disponible en: <https://bmcsystbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12918-018-0669-4>.
 33. Vallejo A, García J, Amado-Garavito A, Arévalo-Herrera M, Herrera S. *Plasmodium vivax* gametocyte infectivity in sub-microscopic infections [Internet]. *Malar J*. 2016 [citado el 19 de febrero de 2021];15(1). Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1104-1>.
 34. Simple O, Mindra A, Obai G, Ovuga E, Odongo-Aginya E. Influence of Climatic Factors on Malaria Epidemic in Gulu District, Northern Uganda: A 10-Year Retrospective Study [Internet]. *Malar Res and Treat*. 2018 [citado el 19 de febrero de 2021];2018:1-8. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mrt/2018/5482136/>.
 35. Bouma M. Cycles of Malaria Associated With El Niño in Venezuela [Internet]. *JAMA*. 1997 [citado el 20 de febrero de 2021];278(21):1772. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/419086>.
 36. Acosta R. Sucre, un pedacito de paraíso en el oriente venezolano. Cumaná; 2009.
 37. Delgado L, Camardiel A, Aguilar V, Cordova K. Malaria en el Estado Sucre, Venezuela: evidencias empíricas sobre los patrones culturales como elemento del paisaje condicionante de la endemia [Internet]. *Acta Biol Venez*. 2014 [citado el 20 de febrero de 2021];34(2):179-192. Disponible en: http://190.169.30.98/ojs/index.php/revista_abv/article/view/9299/9117.
 38. Cáceres G JL. Situación epidemiológica de la malaria en Venezuela: Año 2009 [Internet]. *Bol Mal Salud Amb*. 2010 [citado el 20 de febrero de 2021];50(2): 271-282.
 39. Organización Panamericana de la Salud. Report on the Situation of Malaria in the Americas - 2017. 2017.
 40. Arrospide V N, Flores P R, Ruiz C J. Evaluación de una prueba rápida para el diagnóstico de Malaria en áreas endémicas del Perú [Internet]. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2006 [citado el 04 de marzo de 2021];23(2):81-86. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342006000200002.
 41. Garba B, Muhammad A, Musa A, Edem B, Yusuf I, Bello N, et al. Diagnosis of malaria: A comparison between microscopy and rapid diagnostic test among under-five children at Gusau, Nigeria [Internet]. *S Afr Med J*. 2016 [citado el 04 de marzo de 2021];3(2):96. Disponible en: <https://www.ssajm.org/article.asp?issn=2384-5147;year=2016;volume=3;issue=2;spage=96;epage=101;aulast=Garba>.
 42. Zerpa N, Pabon R, Wilde A, Gavidia M, Medina M, Cáceres J, et al. Evaluation of the OptiMAL test for diagnosis of malaria in Venezuela [Internet]. *Invest Clin*. 2008 [citado el 04 de marzo de 2021];49(1):93-101. Disponible en: <http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0535->