



ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**INCIDENCIA DE MALARIA Y FACTORES DE
RIESGO ASOCIADOS A CAMBIOS
SOCIOECONÓMICOS EN CUBAL, ZONA
MESOENDEMICA ESTABLE DE MALARIA
EN ANGOLA**

Tesis para optar al Grado de Doctor

Eva Gil Olivas

Director

Israel Molina Romero

Tutor

Vicenç Falcó Ferrer

Barcelona, 2024

"Ya no importa cuán estrecho haya sido el camino,
Ni cuantos castigos lleve mi espalda:
Soy el amo de mi destino,
Soy el capitán de mi alma."

INVICTUS
William Ernest Henley (1875)

AGRADECIMIENTOS

Todavía recuerdo la sensación que tuve al ver la Cruz de la Missão en septiembre del 2015, suspiré y pensé “ya estoy en casa, he llegado”. Llegaba a la Missão do Cubal para quedarme un año, que se convirtieron en dos. No sé cómo un lugar y sus gentes pueden cautivar tanto con tan poco. Fue en el Hospital Nossa Senhora da Paz donde me he sentido realizada como médico, esa utopía, esa sensación, existe. Pessela, Zacarias, Beluca, Raquel, Torres, Piedade, Cati, médicos vocacionales, gracias por hacerme disfrutar cada día de la medicina a vuestro lado. Milagros, me enseñaste que la medicina es mucho más que lo viene en los libros, me transmitiste esa emoción y esfuerzo por empatizar con el paciente, energía incansable. Marisa y Cristina, mis ejemplos. Mis consultoras cuando las cosas en Cubal se torcían un poco y no sabía cómo seguir. Cristina me presentaste el Hospital, Cubal y me transmitiste la pasión por trabajar allí. Marisa de ti cogí el relevo, intentando estar a la altura del legado que dejaste. ¡Gracias!

Esta tesis es el reflejo de 8 años de trabajo, un trabajo en equipo. Nunca imaginé que levantarme a las 5 de la mañana para hacer entrevistas a la población de Cubal fuese a enseñarme tanto. Gracias Arlette Nindia, Armindo y João por uniros a este proyecto desde el primer segundo. Arlette Nindia, gracias por tu paciencia, tus palabras y tu apoyo incondicional. Orgullosa de que mi hija lleve el nombre de una mujer tan luchadora y valiente.

Que “saudades” de volver a ver los mejores atardeceres desde la montaña del Tchambungo, con una “cuca” fresquita en la mano, en silencio.

Israel, gracias por esta oportunidad. A nivel profesional, esta tesis es el reflejo de un camino juntos. Gracias por tu paciencia, por tu ayuda cuando me bloqueaba escribiendo y por sacar tiempo. Y a nivel personal, te debo demasiado, las clases de español dieron su fruto, ¡gracias!

Vicenç, mi tutor, gracias por esos intensos momentos de trabajo vividos en Cubal.

Ariela y Desirée muito obrigada pela ajuda, pela paciência com as minhas duvidas e pelo apoio e resolução de cada uma das ideias, grandíssimas profissionais.

A todos los voluntarios que han pasado por el Hospital, compartiendo risas y llantos por

igual: Silvia, Pau, Luisa, Marisol, Mini, Claudio, Miquel y la familia Ukamba, Joan, Nano, Adrián, Sandra, Espe, Eva, Inés, que proyecto tan bonito nos une.

A mi familia de Urgencias de Sant Pau, desde 2009 con vosotros, siendo más que compañeros de trabajo. Muchos habéis sido mis mentores en el “arte de sanar”. Dra. Mireia Puig, más que jefa, Martita, Polo, Maite, Miriam, Sergio, Montse, Olga, Iván, Héctor, Marta, Toni, Carlitos, Meri, Pablo, Mary, gracias por haber estado ahí cuando la tesis podía conmigo.

A Paola, confidente y amiga, quince años desde la primera “mitjana” en la Avenida Gaudí. Gracias por la lección de vida que me has dado.

A mi familia, mi padre, mi madre, mi hermana y mi super sobri, ¡gracias! A mi padre y mi madre, gracias a vuestro sacrificio conseguí ser médico. Y a ti, antes de irte ya decía que iba a ser médico, quizás para curarte, sé que eres mi estrella.

A mis princesas, vinisteis a completar lo que soy. Nindia, ya está, mamá ya ha terminado el libro de malaria que tantos ratitos me has hecho explicarte, preguntándome, con esa curiosidad tuya por saber de todo. Desde tu inocencia me has hecho sacar fuerzas para superarme. Eres calidez y luz, que nadie la apague. Aroa, mi pequeño torbellino. Fuerza y pura energía, energía que transmites y me contagias cada día. Pintaste de amarillo un día que para la mami era azul. ¡Gracias!

Y a ti, José, amigo, amante y compañero de nuestro emocionante viaje, ¡Gracias! Has vivido este proyecto haciendo de motorista por Cubal, riéndonos con los sobas y mis intentos de hablar umbundu, pasando datos al ordenador con la luz del generador casero, transmitiéndome esa paciencia y positividad tuya, aceptando los retos como vienen cuando no acababa de ver la luz del final de este proyecto. Un 13 de marzo, recuerdo el lugar, tomamos una decisión partiendo de cero, pero juntos. Es emocionante cada día a tu lado, has sido y eres mi vitamina diaria.

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PNCM: Programa Nacional de Lucha contra la Malaria.

CAP: Encuesta de Conocimientos, Actitudes y Prácticas.

VFR: Visiting Friends and relatives.

PDR: Pruebas de Diagnóstico Rápido.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

HRP2: Proteína 2 Rica en Histidina.

pLDH: Lactato-Deshidrogenasa específica de la especie de *Plasmodium*.

RCP: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

LAMP: Ampliación isotérmica mediada por bucle.

TCAs: Tratamiento Combinado con Artemisina.

AL: Lumefantrina.

SP: Sulfadoxina- Pirimetamina.

G6PD: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Ev.: vía endovenosa.

Im.: vía intramuscular.

ETM: Estrategia Técnica Mundial

MTI: Mosquiteros Tratados con Insecticidas.

RRI: Rociado Residual Intradomiciliario.

TPle: Tratamiento Preventivo Intermitente para embarazadas.

TPIL: Tratamiento Preventivo Intermitente para lactantes.

QME: Quimioprevención Estacional.

AQ: Amodiaquina.

HM: Hospital Municipal.

HNSP: Hospital Nossa Senhora da Paz.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución mundial de la Malaria (WMR 2023).....	14
Figura 2. Distribución de casos de malaria en Región África de la OMS en 2022.....	15
Figura 3. Ciclo vital del <i>plasmodium</i>	16
Figura 4. Microscopia óptica de malaria.....	23
Figura 5. Pruebas de diagnóstico rápido para detección de antígenos de malaria.....	24
Figura 6. Foto de mosquitero en Barrio Hamavoko-Kasseke de Cubal (Angola).....	32
Figura 7. Soba (jefe tradicional) del Barrio Hamavoko-Kasseke.....	36
Figura 8. Mapa político de Angola.....	38
Figura 9. Mapa de la transmisibilidad de la malaria en Angola.....	39
Figura 10. Mapa político del municipio de Cubal.....	42
Figura 11. Casos de malaria y malaria complicada mensualmente en Cubal del 2014–2016....	58
Figura 12. Mapa de Cubal por barrios: factor de incremento de incidencia entre 214-2016.....	59
Figura 13. Casos de Malaria y lluvias por meses en Cubal del 2014 al 2016.....	59
Figura 14. Tasa de Incidencia de malaria en Hamavoko-Kasseke en comparativa al resto de barrios de Cubal (Enero 2014-Diciembre 2016).....	60
Figura 15. Distribución de la población por franja etaria en los barrios de Cubal.....	61
Figura 16. Correlación entre las tasas de incremento de incidencia del paludismo por barrios y porcentaje de unidades familiares con ausencia de saneamiento básico en los diferentes barrios de Cubal.....	71
Figura 17. Correlación entre las tasas de incremento de incidencia del paludismo por barrios y porcentaje de unidades familiares con presencia de maleza a menos de 50metros de la vivienda en los diferentes barrios de Cubal.....	72
Figura 18. Nueva carretera con zanjas y colectores de agua en el barrio Hamavoko- Kasseke.....	80

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con malaria en Cubal (2014-2016).....	57
Tabla 2. Tasa de Incidencia de malaria por barrios en Cubal del 2014 al 2016.....	58
Tabla 3. Distribución del Nivel socioeconómico en los barrios de Cubal.....	62
Tabla 4. Distribución de los Factores ambientales de malaria en los barrios de Cubal.....	63
Tabla 5. Distribución de los Conocimientos de malaria en los barrios de Cubal.....	64
Tabla 6. Distribución de las Medidas preventivas antimaláricas en los barrios de Cubal.....	65
Tabla 7. Distribución de los niveles de los cuatro bloques de la encuesta CAP en los barrios de Cubal.....	66
Tabla 8. Análisis bivariado y multivariado de las variables comunitarias e individuales del estudio multinivel	69
Tabla 9. Análisis multivariado del estudio ecológico.....	70

ÍNDICE

RESUMEN	11
SUMMARY.....	11
1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 INTRODUCCIÓN A LA MALARIA.	13
1.1.1 <i>Epidemiología de la Malaria.</i>	13
1.1.2 <i>Ciclo biológico y patogenia de la Malaria.</i>	16
1.1.3 <i>Manifestaciones clínicas de la Malaria.</i>	19
1.1.4 <i>Diagnóstico de la Malaria.</i>	23
1.1.5 <i>Tratamiento de la malaria.</i>	27
1.1.6 <i>Resistencias farmacológicas.</i>	30
1.1.7 <i>Medidas preventivas para la malaria.</i>	31
1.2 ENCUESTAS DE CAPACIDADES, ACTITUDES Y PRÁCTICAS EN MALARIA.	36
1.3 SITUACIÓN DE LA MALARIA EN ÁNGOLA.	38
2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL TRABAJO	43
3 OBJETIVOS.....	45
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	45
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	45
4 METODOLOGÍA	46
4.1 MÉTODOS DEL TRABAJO 1.	46
4.1.1 <i>Diseño y población del estudio del trabajo 1.</i>	46
4.1.2 <i>Análisis estadístico del trabajo 1.</i>	47
4.2 MÉTODOS DEL TRABAJO 2.	49
4.2.1 <i>Diseño y población del estudio del trabajo 2.</i>	49
4.2.2 <i>Análisis estadístico del trabajo 2.</i>	50
4.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS Y ASPECTOS ÉTICOS DE AMBOS TRABAJOS.	54
5 RESULTADOS.....	55
5.1 RESULTADOS DEL TRABAJO 1.....	55
5.2 RESULTADOS DEL TRABAJO 2.....	61
6 DISCUSIÓN	73
7 CONCLUSIONES	82
7.1 LIMITACIONES	83
8 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	85
9. BIBLIOGRAFÍA	86
10 ANEXOS.....	103
10.1 PUBLICACIONES.....	103
10.1.1 <i>Artículo 1.</i>	103
10.2 ENCUESTA CAP.....	116

RESUMEN

Definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la más mortal de las enfermedades transmitidas por mosquitos, la malaria, enfermedad tratable y prevenible, sigue siendo un reto a nivel mundial. Se estiman 249 millones de casos nuevos y 608.000 muertes por malaria, a nivel mundial, en 2022. La Región África de la OMS sigue soportando el 95% de la carga por dicha enfermedad y dentro de esta región, Angola, contiene el 3.4% del total de casos mundiales. Cubal, ciudad angoleña considerada tradicionalmente mesoendémica estable en la transmisión de malaria, presentó un descenso de casos de malaria del 2009 al 2014, gracias a la implementación de las medidas preventivas antimaláricas, aprobadas en 2006 por el Programa Nacional de Lucha contra la Malaria (PNCM), en la zona.

Partiendo de la hipótesis, que tras el 2014, se ha producido un aumento en la incidencia de malaria en Cubal y que dicho aumento, no presenta una distribución homogénea en los diferentes barrios del municipio se plantea la presente tesis. El objetivo de la misma es describir la tasa de incidencia de malaria en Cubal (Angola) globalmente y por barrios del 2014 al 2016 y describir los posibles factores asociados al aumento de malaria en Cubal.

Esta tesis se constituye por dos estudios, uno de ellos publicado en el momento del depósito. El primer estudio, retrospectivo observacional, cuenta con un total de 3.249 casos de malaria, confirmados microbiológicamente, desde enero del 2014 a diciembre del 2016 en el municipio de Cubal. Las tasas de incidencia son de 2.27, 10.73 y 12.40 en 2014, 2015, 2016, respectivamente, suponiendo un aumento de más de cinco veces (5,45) entre 2014 y 2016, con barrios como Hamavoko-Kasseke con un aumento de 9.71 veces la tasa de incidencia de malaria global del municipio de Cubal. Además, en este mismo barrio se observa una distribución anómala de casos de malaria, presentando un aumento de los mismos en las épocas secas del 2015 y 2016.

El segundo estudio, descriptivo transversal, recopiló un total de 604 entrevistas realizadas a las unidades familiares, seleccionadas aleatoriamente, de los barrios del municipio de Cubal. Estas entrevistas, mediante un cuestionario de conocimientos, actitudes y prácticas (CAP) de malaria, mostraron que el 42%, el 33.4% y el 32% de la población cubalense tienen un bajo nivel socioeconómico, un nivel bajo de utilización de medidas preventivas antimálaricas y de conocimientos de malaria y el 39% presentan un nivel alto de factores ambientales de malaria en la vivienda.

Se puede concluir que existe un aumento de la tasa de incidencia de malaria en Cubal del 2014 al 2016, relacionado con cinco factores comunitarios. El aumento de la incidencia presentó una distribución muy variable entre los diferentes barrios, sin factores asociados a dicha heterogeneidad. El barrio de Hamavoko-Kasseke, barrio hiperendémico, presenta una distribución atípica en la transmisibilidad de malaria sin relación con los factores estudiados y guardando relación cronobiológica con la construcción de una obra civil en el barrio.

Summary

Defined by the World Health Organisation (WHO) as the deadliest of mosquito-borne diseases, malaria, a treatable and preventable disease, remains a global challenge. An estimated 249 million new cases and 608,000 deaths from malaria are expected globally by 2022. The WHO African Region continues to bear 95% of the malaria burden and within this region, Angola contains 3.4% of the total global burden. Cubal, an Angolan city with stable mesoendemic malaria transmission, showed a decrease in malaria cases from 2009 to 2014, thanks to the implementation of antimalarial preventive measures approved in 2006 by the National Programme for the Fight against Malaria (PNCM) in the area.

Based on the hypothesis that after 2014, there has been an increase in the incidence of malaria in Cubal and that this increase is not homogeneously distributed in the different neighbourhoods of the municipality, the present thesis is proposed. The objective of this thesis is to describe the incidence rate of malaria in Cubal (Angola) globally and by neighbourhood from 2014 to 2016 and to describe the possible factors associated with the increase of malaria in Cubal.

This thesis consists of two studies, one of which was published at the time of submission. The first study, a retrospective observational study, has a total of 3,249 microbiologically confirmed malaria cases from January 2014 to December 2016 in the municipality of Cubal. The incidence rates are 2.27, 10.73 and 12.40 in 2014, 2015, 2016, respectively, accounting for an increase of more than five times (5.45) between 2014 and 2016, with neighbourhoods such as Hamavoko-Kasseke with an increase of 9.71 times the overall malaria incidence rate of Cubal municipality. In addition, this same neighbourhood shows an anomalous distribution of malaria cases, with an increase in cases during the dry seasons of 2015 and 2016.

The second study, a cross-sectional descriptive study, collected a total of 604 interviews with randomly selected households in the neighbourhoods of the municipality of Cubal. These interviews, using a malaria knowledge, attitudes and practices (KAP) questionnaire, showed that 42%, 33.4% and 32% of the Cubal population have a low socioeconomic level, a low level of use of antimalarial preventive measures and knowledge of malaria, and 39% have a high level of malaria environmental factors in the home.

It can be concluded that there is an increase in malaria incidence rate in Cubal from 2014 to 2016, related to five community factors. The increase in incidence showed a highly variable distribution among the different neighbourhoods, with no factors associated with such heterogeneity. The Hamavoko-Kasseke neighbourhood, a hyperendemic neighbourhood, showed an atypical distribution of malaria transmissibility, unrelated to the factors studied and chronobiologically related to the construction of a civil engineering project in the neighbourhood.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN A LA MALARIA.

1.1.1 Epidemiología de la Malaria.

La malaria (“mal aire” del italiano medieval) o paludismo (pantano, del latín) ha infectado a los humanos durante más de 50.000 años, pudiendo haber sido patógeno humano desde el inicio de nuestra especie. Se encuentran referencias históricas a las fiebres periódicas maláricas en el 2700 a.C. en China¹. La malaria, endémica en África, fue distribuida al continente americano por el tráfico de esclavos africanos en el siglo XV, provocando importantes pandemias². Es a raíz del interés militar en la prevención de dichas pandemias que se promovió la investigación científica en malaria, evolucionando desde el hallazgo, en 1880, de parásitos en el interior de eritrocitos de enfermos con malaria por el médico militar Alphonse Laveran, hasta alcanzar el conocimiento actual¹.

La malaria es una enfermedad causada por el parásito del género *Plasmodium* (Marchiafava - Celli, 1885). Tras la pandemia de malaria de 1896 en Massachusetts, el oficial Dr. Leonard White reportó la posible relación entre las picaduras de los mosquitos y la malaria y se aplicó la primera medida preventiva antimalárica, las redes mosquiteras en las ventanas. En 1898 Ronald Ross (India) demuestra esta transmisión y posteriormente, Giovanni Battista Grassi (Roma), descubre que solo es posible la transmisión por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* infectada^{2,3}.

Actualmente existen seis especies del género *Plasmodium* capaces de infectar al ser humano. La mayoría de los casos son producidos por *P.falciparum* (Marchiafava - Celli, 1892) de distribución mundial, pero predominantemente en África Subsahariana y Sudeste Asiático, seguido de *P.vivax* (Grassi - Feletti, 1890), más común en el Sudeste asiático, Pacífico occidental, pero también presente en África y Sudamérica. El *P.ovale* (Stephens, 1922) que inusualmente causa infección fuera de África y comprende menos del 1% de los casos de malaria detectados y el *P.malariae* (Grassi - Feletti, 1890), poco común

y localizado especialmente en África subsahariana ^{4,5}. En el sudeste asiático (Malasia, Filipinas, Tailandia y Myanmar), se puede hallar malaria por *P.knowlesi* (Knowles,1932). En 2004 esta especie de *Plasmodium* causó un foco de malaria autóctona en Malasia, siendo actualmente la especie predominante en la zona ⁶. Y, por último, el *Plasmodium simium*, causante en 2015 de un brote de malaria en humanos en el sureste de Brasil⁷. Existe un número cada vez mayor de especies de *Plasmodium* que, en ensayos experimentales, han mostrado poder de infección en humanos.

Los casos de malaria siguen aumentando mundialmente, aunque más lentamente. En 2022 se estimaron 249 millones de casos frente a los 247 millones en 2021 y 245 millones en 2020. La incidencia de casos de malaria se redujo de 82 en 2000 a 57 en 2019, aumentando a 59 en 2020. Este aumento se asoció con la interrupción de todos los servicios por la pandemia del COVID-19, atribuyéndose 13.4 millones de casos de malaria a ésta^{8,9}

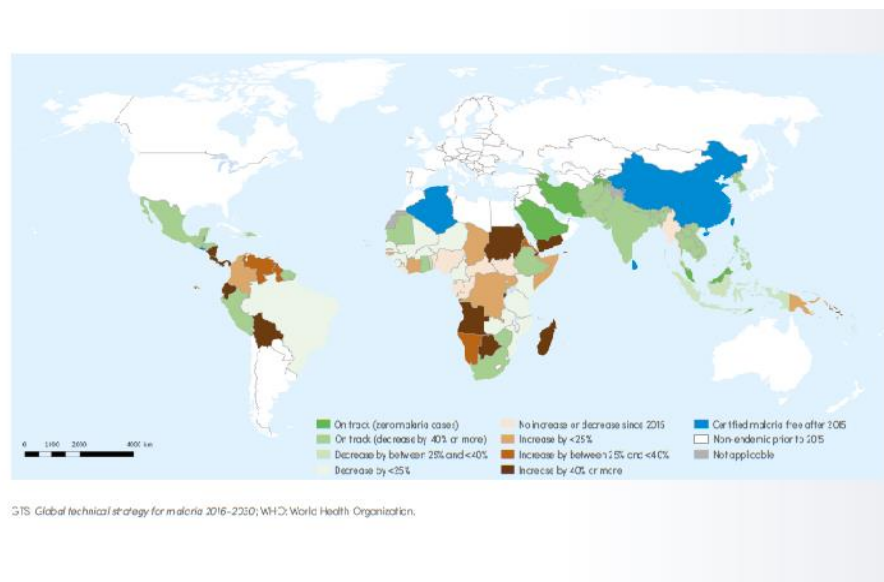


Figura 1. Distribución mundial de la Malaria. WMR 2023 (Fuente: OMS)

La Región África de la OMS, con el 94% del total de casos de malaria, tiene los 6 países con mayor carga de malaria: Nigeria (26.8%), la República Democrática del Congo (12.3%), Uganda (5.1%), Mozambique (4.2%), Angola (3.4%) y Burkina Faso (3.2%), concentrando, por si solos, el 55% de los casos de malaria a nivel mundial⁸.

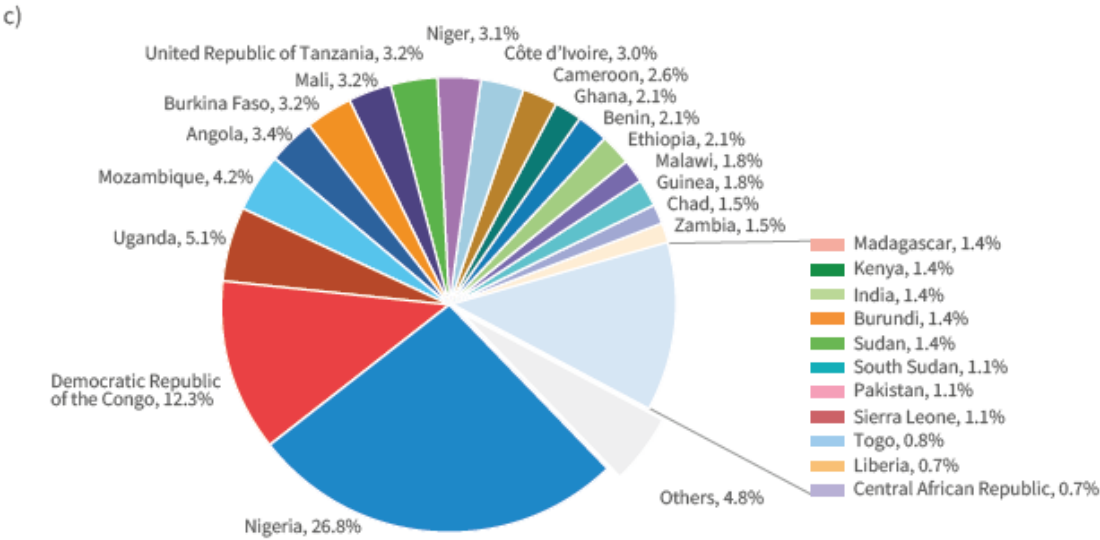
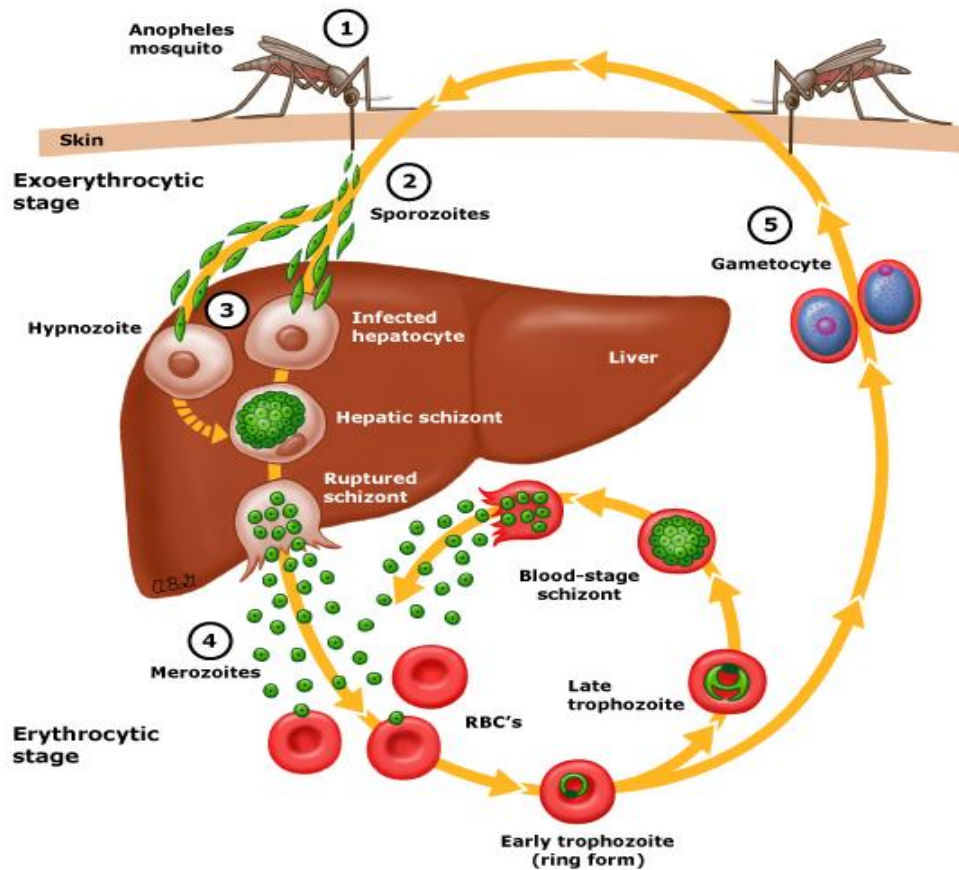


Figura 2. Distribución de casos de malaria en Región África de la OMS en 2022. (Fuente: OMS:WMR 2023)

Los avances hacia la eliminación de malaria siguen progresando, cobrando mayor impulso a medida que más países obtienen el certificado “libres de malaria”. 27 países, endémicos de malaria en el año 2000, notificaron menos de 100 casos en 2022. Y pese a la interrupción durante la pandemia COVID-19, el 62% de los países del E2025 (países que eliminarán la malaria en 2025), mostraron una reducción de casos del 2020 al 2022⁸.

1.1.2 Ciclo biológico y patogenia de la Malaria.

Plasmodium life cycle



(1) El mosquito *Anopheles* infectado por *Plasmodium* pica a un ser humano y transmite los esporozoitos al torrente sanguíneo. (2) Los esporozoitos migran a través de la sangre hasta el hígado, donde invaden los hepatocitos y se dividen para formar esquizontes multinucleados (fase preeritrocítica). (3) Los hipnozoitos son una fase quiescente en el hígado que sólo existe en la infección por *P. vivax* y *P. ovale*. Este estadio hepático no causa síntomas clínicos, pero con la reactivación y suelta a la circulación, la enfermedad puede ocurrir hasta muchos meses después de la infección inicial. (4) Los esquizontes se rompen y reintroducen merozoitos en la circulación, donde invaden nuevos los glóbulos rojos. Dentro de los glóbulos rojos, los merozoitos maduran de formas anulares a trofozoitos y a esquizontes multinucleados (fase eritrocítica) (5) Algunos merozoitos se diferencian en gametocitos masculinos o femeninos. Estas células son ingeridas por el mosquito *Anopheles* y maduran en su intestino, donde los esporozoitos se desarrollan y migran a las glándulas salivales del mosquito. El mosquito completa el ciclo de la transmisión picando a otro hospedador.

Figura 3. Ciclo vital del *plasmodium*.

El ciclo biológico del parásito *Plasmodium* incluye una fase sexual, en el hospedador invertebrado (hembra mosquito *Anopheles*) y una fase asexual, en el hospedador vertebrado (ser humano).

El ciclo de la malaria se inicia cuando un mosquito *Anopheles* hembra infectado inyecta, al picar para alimentarse de sangre, los esporozoítos del parásito *Plasmodium* localizados en su glándula salivar, en la dermis del ser humano (1). Posteriormente estos esporozoitos son transportados a través del torrente sanguíneo hasta el hígado del ser humano (2). Penetran en el hepatocito, iniciándose la fase esquizogonia hepática (3). Cada esporozoito invade un hepatocito (esquizonte), convirtiéndose en un parásito intracelular y multiplicándose rápidamente en su interior (esquizogonía preeritrocítica)^{10, 11, 12}. Posteriormente este esquizonte sufre una lisis, liberándose el *Plasmodium* a la sangre (merozoítos,4). Algunos esporozoitos de *P.vivax* y *P.ovale* pasan por una fase de latencia hepática (hipnozoito) pudiendo permanecer así durante meses e incluso años^{11,12}. Los merozoítos invaden los eritrocitos (esquizogonia eritrocítica), adquiriendo una forma de anillo, que posteriormente evoluciona a trofozoíto y éste madura a esquizonte. El esquizonte se rompe liberando merozoítos a la sangre para volver a invadir nuevos eritrocitos. Algunos merozoítos se transforman, dentro del eritrocito, en gametocitos femeninos y masculinos, esenciales para perpetuar la transmisión de la infección (5)^{10,12}. La última fase del ciclo de la malaria, la fase sexual, ocurre cuando la hembra del mosquito *Anopheles* pica a un individuo infectado por *Plasmodium*, ingiriendo sangre con gametocitos. Estos gametocitos pasan al estómago del mosquito, produciéndose posteriormente la fecundación de los gametos femenino y masculino. Tras la meiosis se originan los esporozoítos, cerrándose el ciclo cuando los esporozoítos del *Plasmodium* migran hasta las glándulas salivares del mosquito *Anopheles* hembra. El desarrollo del parásito en el mosquito dura entre 8 y 35 días dependiendo de la temperatura ambiente, la especie de parásito y de mosquito¹³.

Conocer el ciclo biológico de la malaria permite entender sus periodos de incubación, siendo asintomática entre los días 12-35, tras la inoculación. Los síntomas se inician durante la etapa eritrocitaria del *Plasmodium*. En la mayoría de los casos, las infecciones por *P.falciparum* inician la clínica entre 7-14 días tras la inoculación, aunque puede prolongarse hasta el mes posterior. El período de incubación del *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* es de dos semanas, aproximadamente; sin embargo, la enfermedad puede presentarse meses e incluso años después de la inoculación debido a los hipnozoítos. El período de incubación de *Plasmodium malariae* es de 18 a 41 días^{12,14}. Se ha demostrado que *Plasmodium knowlesi* se parece al *P.malariae* y *P.simum* tiene similitud con *P.vivax*¹⁵.

De forma excepcional la transmisión de la malaria se puede producir por transfusión sanguínea, pinchazo accidental con aguja de paciente infectado, abuso de drogas vía parenteral y trasplante de órganos¹².

1.1.3 Manifestaciones clínicas de la Malaria.

Los síntomas iniciales de paludismo son inespecíficos, sensación de malestar general, cefalea, fatiga, molestias abdominales y mialgias, seguidas de fiebre. En zonas endémicas es la causa más común de fiebre.

Los primeros días se pueden observar paroxismos febriles, alcanzando temperaturas de 40°C. Estos paroxismos febriles suelen ocurrir cada dos días en la infección causada por *P.vivax* y *P.ovale* y cada tres días en *P.malariae*. La fiebre por *P.falciparum* no sigue un claro patrón, pudiendo ser una fiebre continua^{12,16}. La fiebre puede acompañarse de delirio y convulsiones. Las convulsiones ocurren más frecuentemente en niños, pudiendo ser causadas por cualquier especie. Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas están más relacionadas con la infección por *P.falciparum* y pudiendo ser el primer síntoma de paludismo cerebral¹⁷.

Dadas las diferencias en el manejo terapéutico y pronóstico, cabe diferenciar paludismo no complicado y paludismo complicado¹⁸.

Según la OMS, la malaria complicada presenta una o más de las manifestaciones/criterios clínicos siguientes:

- 1) Alteración del nivel de conciencia (Glasgow < 11 en adultos, Blantyre < 3 en niños).
En estos pacientes se recomienda la realización de una punción lumbar para excluir una meningitis bacteriana concomitante y debe iniciarse antibioterapia empírica si no es posible su realización¹⁹.
- 2) Postración: debilidad generalizada con imposibilidad de sentarse o caminar sin ayuda.

- 3) Convulsiones múltiples (> 2 episodios en 24 horas). Hasta el 60% de los niños con paludismo complicado presentan convulsiones y un tercio de los pacientes pediátricos con paludismo cerebral (retinopatía positiva) pueden presentar epilepsia y otras secuelas neuroconductuales²⁰.
- 4) Acidosis metabólica: déficit de bases de $>8\text{mEq/L}$ o bicarbonato plasmático $<15\text{mmol/L}$ o lactato venoso $\geq 5\text{mmol/L}$. Peor pronóstico si presenta acidosis metabólica grave²⁰.
- 5) Hipoglicemia ($<40\text{mg/dl}$ adultos y niños ≥ 5 años o $< 54\text{mg/dl}$ en <5 años): El mecanismo de la hipoglicemia es desconocido pudiendo ser consecuencia de una alteración de la gluconeogénesis por afectación hepática, por la administración de quinina o por insulinemia. Se ha demostrado peor pronóstico de la malaria en presencia de hipoglicemia¹⁸.
- 6) Anemia grave (hemoglobina $\leq 5\text{g/dL}$ en <12 años y $<7\text{g/dL}$ en adultos). Los niños residentes en zonas endémicas de malaria sufren infecciones recurrentes, pudiendo desarrollar anemia crónica grave²¹. La anemia se produce por un mecanismo de hemolisis, secuestro esplénico y/o supresión de la hematopoyesis.^{17,18}.
- 7) Insuficiencia renal (creatinina sérica $>3\text{mg/dL}$ o urea en sangre $>20\text{mmol/L}$). La insuficiencia renal con anuria es un factor de mal pronóstico, con una mortalidad del 45%^{17,20}.
- 8) Ictericia (bilirrubina sérica $>50\text{umol/L}$).

- 9) Edema Agudo de pulmón ó Síndrome de Distrés respiratorio agudo. Su presencia conlleva una mortalidad del 50%²².
- 10) Sangrado recurrente o prolongado por presencia de coagulopatía, con o sin coagulación intravascular diseminada. Antiguamente la malaria era llamada “Fiebre de las aguas Negras” debido a la presencia de hemoglobinuria masiva que causaba unas orinas similares al color de la Coca-Cola¹⁶.
- 11) Shock (tensión arterial sistólica <70mmHg en niños y <80mmHg en adultos). En la malaria puede observarse shock por diferentes mecanismos: séptico por la presencia de una coinfección bacteriana, hipovolémico por sangrado o deshidratación y distributivo por acidosis metabólica o edema pulmonar^{16,17}.
- 12) Hiperparasitemia²³: La hiperparasitemia puede causar una hemólisis intravascular masiva, que conlleva un desenlace fatal para el paciente ^{17,18}.
- a. *P.falciparum*:
 - i. En todos los pacientes: >10% (500.000/mcL)
 - ii. En personas sin inmunidad: >5%
 - b. *P.vivax*: no hay umbral de parasitemia.
 - c. *P.knowlesi*: >100.000/mcl sin ictericia o >20.000/mcl con ictericia.

Las manifestaciones clínicas de la malaria complicada varían según la edad, siendo las convulsiones, la anemia severa y la hipoglucemia más frecuentes en la edad pediátrica mientras que la ictericia y la insuficiencia renal lo son en adultos^{17,20}.

El paludismo complicado se debe generalmente a la infección por *P.falciparum*, aunque *P.vivax* y *P.knowlesi* también pueden causarlo. Tanto los niños mayores de 5 años como los adultos residentes en áreas endémicas de malaria, debido a las infecciones recurrentes de malaria que sufren, adquieren inmunidad parcial a dicha infección por *Plasmodium* y con ello, tienen menor riesgo de padecer una malaria complicada. En contrapartida los “Visiting Friends and Relatives” (VFR: personas que retornan a su país de origen tras 6 meses fuera de una zona endémica), viajeros a zonas endémicas, menores de 5 años, pacientes inmunodeprimidos y las mujeres embarazadas, al no poseer esta inmunidad parcial contra la malaria tienen mayor probabilidad de desarrollar una malaria complicada^{12,16,17,18}.

Dadas sus connotaciones clínicas y pronósticas, el **paludismo cerebral** merece una mención especial. Es una encefalopatía con alteración del nivel de conciencia, delirio y/o convulsiones. En la realización de la punción lumbar se observa una presión de apertura aumentada con un líquido cefalorraquídeo claro con bioquímica normal. Mediante oftalmoscopia se puede realizar el diagnóstico de retinopatía palúdica, signo patognomónico de dicha entidad, aumentando la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de paludismo cerebral en un 90% y 95%, respectivamente^{24,25}. Se presenta más frecuentemente en personas sin inmunidad parcial a la malaria. Tiene una mortalidad del 15-25%, pero si se acompaña de edema cerebral e hipertensión Intracraneal, la mortalidad asciende al 85%^{17,26}. Tras la resolución de la malaria cerebral se puede producir una encefalitis autoinmune, **síndrome neurológico post-malaria**. Esta rara secuela se puede manifestar a los dos meses de la resolución de la malaria cerebral en forma de convulsiones²⁷.

1.1.4 Diagnóstico de la Malaria.

La OMS recomienda realizar el diagnóstico de malaria de forma rápida, mediante microscopía óptica o pruebas de diagnóstico rápido (PDR), en todos aquellos pacientes con sospecha de malaria. Las pruebas diagnósticas disponibles actualmente son la microscopía óptica, las PDR y técnicas moleculares de detección de material genético. Estas últimas están destinadas mayoritariamente a la investigación científica^{18,28}.

Microscopía óptica.

La detección de *Plasmodium* mediante microscopía óptica es la prueba Gold standard para el diagnóstico de malaria. Esta técnica da información sobre la especie de *Plasmodium* y permite cuantificar la parasitemia^{18,29}.

Consiste en aplicar una gota de sangre en un portaobjetos, seguido de un procedimiento de secado y tinción con Giemsa. Se puede realizar la gota gruesa o un frotis (Figura 4). Tanto el frotis como la gota gruesa permiten medir la parasitemia, pero solo mediante el frotis se puede identificar la especie de *plasmodium*²⁹.



Figura 4. Microscopía óptica de malaria.

Los inconvenientes de la microscopia óptica es que su sensibilidad y especificidad dependen de la experiencia del microscopista³⁰. Otro de los grandes inconvenientes es la infraestructura necesaria para su realización, suministro continuo de luz, limitando su uso en lugares de bajos recursos, zonas endémicas de malaria^{30,31}.

Dada la relevancia que puede tener un resultado de gota gruesa/frotis negativo, la OMS recomienda la realización de varias gotas gruesas, separadas en 48-72 horas, ante un primer resultado negativo e incluso el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC) puntualiza más, recomendando la realización de un frotis y una gota gruesa cada 12-24 horas, con un total de tres resultados negativos, para poder descartar la malaria^{18,28}.

Pruebas de diagnóstico rápido.

Las PDR pueden detectar antígenos o anticuerpos del *plasmodium*. Las más utilizadas son las pruebas inmunocromatográficas para detectar antígenos específicos del parásito en una muestra de sangre obtenida mediante punción digital (Figura 5). Las PDR que detectan anticuerpos son menos utilizadas dado que no sirven para el diagnóstico de infección aguda.

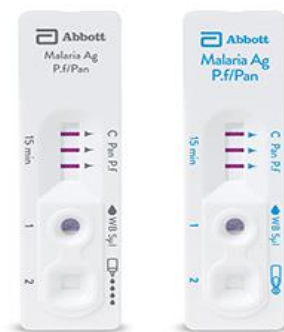


Figura 5. Pruebas de diagnóstico rápido para detección de antígenos de malaria.

Existen diferentes tipos de PDR para detección de antígenos dependiendo de la proteína del *Plasmodium* detectada: detección de la proteína 2 rica en histidina (HRP2) específica de *P.falciparum*, detección de la lactato-deshidrogenasa específica de la especie de *Plasmodium* (pLDH) y la PDR de detección de aldolasa, ambas con posibilidad de detección de todas las especies de *Plasmodium*³². La mayoría de los tests comercializados combinan la detección de varios tipos de proteínas, pudiendo así detectar todas las especies de *Plasmodium* en la misma prueba con una sensibilidad mayor del 95%. Es imprescindible conocer la epidemiología de la zona en la que se desea aplicar la PDR para utilizar una prueba de detección de múltiples especies o únicamente de *P.falciparum*^{32,33}.

Dada la sensibilidad para el diagnóstico de diferentes especies de *Plasmodium*, rapidez en obtención del resultado (15-20min), facilidad de realización y ausencia de necesidad de infraestructuras ni experiencia por el personal sanitario, las PDR se han convertido en piezas clave en el diagnóstico de la malaria en zonas endémicas con recursos limitados. El principal inconveniente que tienen es que dan un resultado cualitativo, no pudiendo conocer la parasitemia. Esto hace que no sean útiles para valorar la respuesta al tratamiento. Además, se debe tener presente que las PDR que detectan la HRP2 no permiten diferenciar entre infección reciente o pasada, ya que esta proteína persiste en sangre durante 5 semanas, incluso tras la curación del paludismo. Por tanto, este tipo de PDR no son las pruebas de elección en casos de sospecha de infección aguda de malaria si el paciente había presentado una infección malárica las semanas previas. En cambio, las pLDH y aldolasa se vuelven indetectables al desaparecer la parasitemia³⁴.

En 2010, un estudio realizado en Perú observó que algunos *P.falciparum* carecían del gen *pfhrp2*. Esta delección imposibilita la fabricación de la proteína HRP2 y con ello, las PDR que se basan en la detección de esta proteína pueden dar falsos negativos. En 2016 la OMS identificó niveles altos de delección *pfhrp2/3* en el Cuerno de África y Eritrea. En estas zonas, la OMS no recomienda su uso para el diagnóstico de malaria^{35,36}.

Uno de los inconvenientes de las PDR es la disminución de sensibilidad cuando el nivel de parasitemia es bajo, pero actualmente existen las PDR ultrasensibles que detectan antígeno de malaria a umbrales más bajos que las PDR convencionales. Este tipo de PDR está indicado en los programas de eliminación de malaria³⁷.

Desde el 2012, debido al elevado número de PDR comercializadas, la OMS ha marcado unos criterios mínimos para la elección de PDR y se emiten periódicamente evaluaciones sobre las PDR comercializadas³⁸.

Pruebas moleculares.

Las pruebas de detección de ácidos nucleicos con la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) son extremadamente sensibles, altamente específicas y pueden ser usadas para identificar mutaciones en casos de resistencias a medicamentos antimaláricos. Son el Gold estándar en estudios de eficacia de fármacos antipalúdicos y vacunas y en la evaluación de pruebas diagnósticas de malaria. Su uso se encuentra limitado a laboratorios de referencia con fines de investigación o epidemiológicos^{39,40}. En los países camino de la eliminación de la malaria tienen un papel crucial ya que son pruebas diagnósticas que detectan parasitemias de 0.02-1 parásito/microL^{41,42,43}. Y en la práctica clínica habitual tan solo se recomienda su uso para el diagnóstico de la infección por *P.knowlesi*, dada su similitud microscópica con el *P.malariae*⁴¹. Actualmente sus principales inconvenientes son la infraestructura y la capacitación del personal requeridas.

Se están desarrollando ensayos de Amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) para la detección de ADN de *Plasmodium*. El problema es la variabilidad en la sensibilidad y la especificidad y su gran ventaja es la infraestructura mínima requerida^{44,45,46}.

1.1.5 Tratamiento de la malaria.

El paludismo no complicado, tratado adecuadamente, comporta una tasa de mortalidad del 0.1%. Sin embargo, la mortalidad aumenta si hay progresión a malaria complicada o si la parasitemia es mayor del 3%. La malaria es considerada una emergencia médica, por ello, la rapidez en establecer un diagnóstico de certeza y la inmediata instauración de un correcto tratamiento es vital⁴⁷. La OMS recomienda la confirmación diagnóstica de la malaria, conociendo así la especie y la parasitemia, antes del inicio dirigido y en los casos en que esto no sea posible, debe iniciarse el tratamiento empírico lo más rápidamente posible. El objetivo principal del tratamiento es la eliminación rápida y total del *Plasmodium* evitando complicaciones, progresión a malaria complicada y desde el punto de vista de salud pública, minimizar la transmisión mediante la reducción del reservorio infeccioso⁴⁸.

Tratamiento de malaria no complicada por *P.falciparum*.

La OMS recomienda en los casos de malaria no complicada por *P.falciparum* el tratamiento con Terapias Combinadas con Artemisinina (TCAs) como primera línea de tratamiento. El componente de artemisinina se debe tomar durante 3 días junto con un antipalúdico de eliminación lenta. Son varias las combinaciones disponibles: Arteméter más lumefantrina (AL), Artesunato más mefloquina, Artesunato más sulfadoxina-pirimetamina (SP), Dihidroartemisina más piperquina. Existen también regímenes basados en quinina o regímenes basados en mefloquina, si los regímenes anteriores no están disponibles o existe contraindicación en su administración^{49,49,50}.

La elección del TCAs debe realizarse según la eficacia de la combinación de cada país, las resistencias locales y teniendo en cuenta el fármaco utilizado en la quimioprofilaxis durante el viaje a la zona endémica de malaria, ya que éste debe de ser diferente al realizado en la profilaxis. En el caso de desconocimiento de la especie infectante o si es una infección mixta no complicada, el tratamiento debe realizarse como si fuese una malaria no complicada por *P.falciparum*^{49,51}.

La parasitemia debería desaparecer a las 48-72 horas tras el inicio de tratamiento y se recomienda la realización de un frotis a las 24 horas del inicio del tratamiento para observar la respuesta terapéutica. Si la parasitemia persiste tras 72 horas de tratamiento posiblemente se trate de un fracaso del tratamiento, pero previamente se debe descartar una mala adherencia al tratamiento, errores de dosificación o malabsorción^{49,52}.

Tratamiento de malaria por *P.vivax*, *P.ovale*, *P.knowlesi*, *P.malariae*.

En la malaria por estas especies de *Plasmodium* el tratamiento se debe realizar con cloroquina (25mg/kg a dividir en 3 días) seguido de 14 días de tratamiento con Primaquina (0.25mg/Kg/24h). Con este tratamiento combinado se desea eliminar los hipnozoitos hepáticos, previniendo recaídas. Se debe diagnosticar la presencia de Deficiencia grave de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de la administración de la primaquina^{49,53}.

En el caso de resistencias a la cloroquina por el *P.malariae*, (Oceanía, Indonesia, Perú) se sustituye la cloroquina por artesunato o quinina. Y si la resistencia es a la primaquina (Sureste asiático y Oceanía) se puede aumentar la dosis de Primaquina a 0.375-0.5mg/kg/24h.

Tratamiento de Malaria complicada.

El *P.falciparum* es la especie de *Plasmodium* que más frecuentemente puede provocar malaria complicada, pero el *P.vivax* y el *P.knowlesi*, por su rápida replicación, también pueden causarla^{54,55}

Los tratamientos recomendados por la OMS para la malaria complicada son los 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 complicada junto con los cuidados de soporte requeridos por el paciente según la clínica presentada^{17,49,55}. El artesunato presenta una acción más rápida y mayor eficacia, reduciendo significativamente la mortalidad⁵⁶. El segundo fármaco de elección es el arteméter⁵⁷. En caso de no disponer de artesunato ni arteméter, el fármaco de elección sería quinino ev o quinidina ev, teniendo especial cuidado con la cardiotoxicidad de dichos fármacos⁵⁸.

Tras la administración de tratamiento antimalárico ev durante 24 horas, si el paciente tolera vía oral y/o no presenta criterios de malaria complicada, se debe completar una pauta completa de TCAs orales, durante 3 días^{49,55}.

En las áreas con resistencia a artemisinina (Partes de Camboya, República Democrática Popular Lao, Myanmar, Tailandia y Vietnam) se recomienda la coadministración de artesunato y quinina a dosis plenas^{49,55}.

Durante el tratamiento de malaria complicada se debe realizar un frotis a las 12 horas del inicio del tratamiento, repitiéndolo cada 12 horas durante los primeros 2-3 días. En los derivados de artemisina, la eliminación del parásito se produce en las primeras 72 horas y con la quinina/quinidina disminuye un 90% la parasitemia en las primeras 48 horas^{49,55}.

1.1.6 Resistencias farmacológicas.

La resistencia a la quinina fue descrita por primera vez en el siglo XX, desde entonces las resistencias a los fármacos antimaláricos han ido extendiéndose hasta suponer, en la actualidad, un problema a nivel mundial. En el año 2008 se describe por primera vez en Camboya y Tailandia una disminución de la eficacia de TCAs en el tratamiento de malaria por *P.falciparum*. En la actualidad, el marcador validado para la resistencia parcial a la artemisinina es el C580Y. La prevalencia más alta de esta mutación se encuentra en los países de la Subregión del Gran Mekong (Camboya, la República Democrática Popular Lao, Tailandia y Vietnam) y fuera de la Subregión del Gran Mekong, en Guayana. Otro marcador de resistencia parcial a la artemisinina es el R561H, hallada en Ruanda. Actualmente no se ha descrito una resistencia total a las artemisininas y, por tanto, las pautas combinadas siguen siendo eficaces en el tratamiento de la malaria incluso en zonas donde hay mutaciones de resistencia farmacológica⁵⁹.

La vigilancia continua mediante la notificación de la eficacia terapéutica ayuda a la detección temprana de resistencias a estos fármacos. La resistencia a los antimaláricos da como resultado la eliminación tardía o incompleta de la parasitemia y con ello, la posible progresión a una malaria complicada y perpetuándose la cadena de transmisión comunitaria de la malaria⁴⁹.

1.1.7 Medidas preventivas para la malaria.

El objetivo de la Estrategia Técnica Mundial (ETM) es reducir la incidencia y la tasa de mortalidad de malaria un 75% para 2025 y un 90% para 2030, en referencia a los datos del 2015⁶⁰. Pese a los considerables progresos realizados, los hitos ETM 2020, no se han alcanzado a nivel mundial y muy probablemente tampoco se consigan los ETM 2025. Se debe tener presente que la malaria, enfermedad potencialmente mortal, es curable y, ante todo, prevenible. El actual mapa mundial de los desafíos del paludismo muestra una creciente expansión de resistencias a fármacos e insecticidas antimaláricos, estando más de la mitad de la población mundial en riesgo de infección por paludismo. Además, dicha infección es soportada mayoritariamente por países de la Región de África de la OMS, países de recursos limitados; en este escenario, la prevención contra la malaria cobra un papel crucial^{35,49,63}.

Se han reconocido 465 especies de *Anopheles*, más de 70 con capacidad de transmitir el *Plasmodium*, de las cuales 41 tienen un papel destacable en la malaria. Cada especie de *Anopheles* tiene sus características propias, como pueden ser: su preferencia alimentaria (zoofílica o antropofílica), preferencia del lugar de alimentación (endofagia o exofagia), y momento del día de máxima actividad, entre otras. Por ejemplo, el *Anopheles gambiae*, vector predominante en África, se alimenta del ser humano, pica y reposa en interiores y por el contrario, el *Anopheles arabiensis* pica y reposa al aire libre. Conocer las especies de *Anopheles* predominantes en una zona concreta, las costumbres del hospedero humano y los factores climáticos de dicha zona permite hacer la elección de aquellas medidas preventivas más efectivas en dicha zona⁶¹.

Dentro de las medidas preventivas destacan aquellas cuyo objetivo es el **control de vectores**, tanto si su aplicación es a gran escala, permitiendo el control del vector a nivel comunitario y con eficacia en salud pública o medidas complementarias que son aplicables en grupos de población, situaciones y contextos específicos⁶². Dentro de los métodos preventivos antimaláricos de control de vectores con aplicación a gran escala destacan el uso de los Mosquiteros Tratados con Insecticidas (MTI) y el Rociado residual Intradomiciliario (RRI). El 78% de los casos de malaria evitados entre 2000 y 2015 fue atribuido al uso de insecticidas a gran escala mediante estas dos medidas preventivas⁶⁴.

Los MTI proporcionan una barrera, por el tipo de tejido juntamente al insecticida, reduciendo eficazmente el contacto mosquitos-persona. En comunidades donde el acceso y el uso de los MTI es alto, se consigue protección incluso en los individuos que no los usan^{63, 64, 65}. El RRI es una intervención más apropiada en lugares donde la mayor proporción de *Anopheles* se alimenta y descansa en interiores y las personas duermen en el interior de las viviendas.



Figura 6. Foto de mosquitero en Barrio Hamavoko-Kasseke de Cubal (Angola)

La OMS no recomienda la combinación de ambas medidas en una misma zona, comunidad; sino optimizar el uso correcto de una de ellas, teniendo en cuenta las características del vector y de la comunidad y optimizando la aceptación de la medida preventiva antimalárica adoptada por parte de la comunidad⁶⁵.

En comunidades y circunstancias determinadas, estas intervenciones antivectoriales pueden complementarse con otras como: el control de larvas de *Plasmodium* mediante el manejo de masas de agua (modificación del hábitat, larvicidas y el control biológico etmológico), medidas de protección personal (repelentes tópicos, ropa tratada con insecticida y repelentes nebulizados), rociado de espacios abiertos (liberación de insecticidas de acción rápida en el aire), modificaciones de la vivienda (reduciendo la entrada del *Anopheles* a la vivienda)⁶⁵.

Los programas nacionales contra la malaria deben priorizar el correcto funcionamiento de sus sistemas de vigilancia y control de malaria. Ya que estos son los encargados de recopilar e interpretar, de forma periódica, los datos nacionales sobre la situación de la malaria, la situación vectorial y las resistencias, tanto a insecticidas como fármacos antimalaricos⁶⁵.

Otro método preventivo es la **quimioprofilaxis**, uso de medicamentos para prevenir la infección por *Plasmodium*. Puede realizarse una administración a gran escala, quimioprofilaxis masiva, o quimioprofilaxis en situaciones específicas^{66,67}. Actualmente la OMS aconseja las siguientes:

- El tratamiento preventivo intermitente de mujeres embarazadas (TPle) con SP en áreas con transmisión de malaria moderada a alta de África. En varios países africanos, se han detectado mutaciones quintuples en *Plasmodium* relacionadas con la resistencia a SP, sin embargo, esta medida continúa siendo eficaz en las mujeres embarazadas, tanto para la madre como para el feto^{69,70,68}.
- El tratamiento preventivo intermitente de lactantes (TPIL). Consiste en la administración de un tratamiento antipalúdico completo administrado tres veces durante el primer año de vida. Esta medida reduce las manifestaciones clínicas de malaria, la anemia y la probabilidad de progresión a malaria complicada. La OMS recomienda TPIL con SP en áreas con transmisión de malaria moderada-alta de África subsahariana^{69,70}.

- La quimioprofilaxis estacional (QME) es la administración intermitente, una vez al mes en la temporada de alta transmisión, de tratamientos antimaláricos completos con amodiquina (AQ) +SP a niños menores de 6 años en áreas endémicas de malaria con transmisión estacional, independientemente de si están infectados o no^{69,70,69}.
- La quimioprofilaxis para viajeros. Esta se realiza habitualmente con mefloquina o atovacuona-proguanil, entre otros, en personas sin inmunidad parcial que viajan a zonas endémicas de malaria^{69,70}.

Estas estrategias complementan las estrategias de control de vectores, que, junto con la accesibilidad sanitaria ininterrumpida de la población para poder hacer un diagnóstico de malaria y una instauración temprana del tratamiento, constituyen las bases para conseguir el control y eliminación del paludismo.

El día 6/10/2021 la OMS hizo un comunicado recomendando la administración de la vacuna antimalárica RTS,S/AS01 en niños residentes en regiones con transmisión moderada-alta de malaria, con el objetivo de prevenir el paludismo por *P.falciparum*. Esta recomendación está respaldada por los resultados obtenidos a raíz del proyecto de vacunación masiva realizado en siete países africanos donde más de 800.000 niños en riesgo de infección por malaria, fueron vacunados^{70,71}. Desde el 2 de octubre del 2023, la OMS recomienda el uso tanto de la vacuna RTS,S/AS01 como de la vacuna R21/Matrix-M, para prevenir el paludismo en la población infantil. Con la administración de estas vacunas se han prevenido el 75% de los casos de paludismo con una reducción en la morbilidad de la malaria complicada, las hospitalizaciones y la mortalidad infantil, si éstas son administradas antes del inicio de la temporada de alta transmisibilidad^{72,73}. Además, en el estudio de vacunación con la vacuna RTS,S/AS01, dos tercios de los niños vacunados no dormían bajo mosquitero, sin observarse una disminución en la utilización de los mosquiteros. Se ha estimado que la vacunación antimalárica podría evitar unos 5.4 millones de casos de malaria y 213.000 muertes en los menores de 5 años^{70,71}.

Un reciente estudio del London School of Hygiene - Tropical Medicine ha demostrado que la combinación de la vacuna RTS,S/AS01 con QME amplía sustancialmente la protección frente a cualquier forma de malaria disminuyendo la mortalidad infantil por esta infección en zonas de moderada-alta carga de malaria con transmisión perenne⁷⁴.

1.2 ENCUESTAS DE CAPACIDADES, ACTITUDES Y PRÁCTICAS EN MALARIA.

Los conceptos de salud y enfermedad están determinados por interacciones sociales, económicas, políticas y culturales y marcados por el estilo de vida familiar e individual y su interrelación con la comunidad.

Partiendo de la premisa de realizar la intervención en la comunidad previa la instauración de un problema sanitario, realizando así una medicina comunitaria preventiva, se deben crear programas en los que la comunidad sea partícipe desde el diagnóstico hasta la solución del problema, incluyendo la toma de decisiones. De esta forma se consigue su concienciación, su implicación y una mayor aceptación del programa de salud por la comunidad, alcanzando una mayor eficacia del mismo⁷⁵.



Figura 7. Soba (jefe tradicional) del Barrio Hamavoko-Kasseke de Cubal en Jornadas “Concienciación de malaria a la población”

La encuesta tipo Conocimientos, Actitudes y Prácticas (CAP), usada desde los años 60 en el ámbito sanitario, es una herramienta empleada en estudios cuantitativos para conseguir información sobre aquello que los miembros de la comunidad saben (conocimientos), como se sienten (actitudes) y cómo se comportan (prácticas) en relación con un tema sanitario concreto. Constituye un valioso instrumento también para comprender mejor la actuación de la comunidad ante un problema sanitario, siendo un buen mecanismo para involucrar a las comunidades en temas de salud pública. Además, crea una conexión entre los profesionales sanitarios y la comunidad, constituyendo una relación de confianza entre ambos⁷⁶.

En lo referente a malaria, la encuesta tipo CAP ha mostrado su utilidad para determinar aquellos factores asociados al paludismo en un área y una comunidad concreta. Su uso ha demostrado que los factores de riesgo de malaria no deben ser considerados individual ni independientemente, sino dentro de un contexto socioeconómico y cultural dentro de un nivel comunitario. Según la OMS, la encuesta tipo CAP puede identificar lagunas de conocimiento, creencias culturales o patrones de comportamiento que plantean problemas y crean barreras para el control de la malaria. La desinformación gubernamental sobre las creencias que la comunidad tiene con respecto a la malaria conlleva a un fracaso de los programas de control del paludismo. Las encuestas tipo CAP permiten identificar posibles soluciones para mejorar la calidad de las estrategias ya establecidas y diseñar nuevas estrategias de prevención y control de la malaria adaptadas a una comunidad concreta⁷⁷.

1.3 SITUACIÓN DE LA MALARIA EN ANGOLA.

Angola, ubicada en el sur de África, es uno de los países considerados de alta carga de paludismo, representando el 3,4 % de todos los casos de paludismo a nivel mundial en 2022, con un aumento de la incidencia estimada del 25% al 55% con respecto al 2015⁸ (Figura 8). La malaria es endémica en todo el país y el riesgo de infección por malaria afecta a la totalidad de la población angoleña, 32 millones de habitantes. La malaria supone la principal causa de atención médica, absentismo laboral y escolar en Angola. El paludismo fue responsable del 74% de la mortalidad en menores de 5 años en 2021⁷⁸.



Figura 8. Mapa político de Angola

Angola cuenta con un sistema de salud empobrecido, con un total de 2.356 unidades de salud, 4.165 médicos/as y 33.043 enfermeros/as por cada 10.000 habitantes a lo largo del país y mayormente concentrados en las zonas urbanas de Angola⁷⁹.

Angola tiene una estación seca y una estación lluviosa y la mitad sur del país y la región costera son semiáridas. Estas variaciones climáticas hacen que la transmisión de la malaria sea muy heterogénea a lo largo del país, con las provincias del noreste hiperendémicas (se considera región hiperendémica cuando constantemente presenta una elevada incidencia en todos los grupos de población) , mesoendémicas con transmisión estable las centrales y costeras (mesoendémica estable significa que la malaria se encuentra presente de forma constante entre la comunidad sin grades variaciones de su prevalencia) , y altamente estacional en las cuatro provincias del sur⁸⁰ (considerándose transmisión estacional aquella que se produce durante unos meses y el resto del año presenta una disminución importante de su prevalencia) . (Figura 9)



Figura 9. Mapa de la transmisibilidad de la malaria en Angola

El 87% de los casos de malaria en Angola son causados por el *P.falciparum*, con una pequeña proporción de casos por *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* (7%, 3% y 3%, respectivamente). Existen siete especies de anofelinos responsables de la transmisión de la malaria en el país: *An. gambiae*, *An. funestus*, *An. melas*, en las zonas costeras; *An.arabiensis* y *An.pharaoensis*, en las áreas mesoendémicas inestables del sur y *An.rufipes* y *An.coustani* identificados en las provincias de Huambo y Zaire^{81,83}.

Desde el 2002, tras 25 años de guerra armada, instituciones gubernamentales y no gubernamentales nacionales e internacionales han logrado importantes avances en la implementación de intervenciones de control malaria. En 2006 Angola inició la instauración de las medidas recomendadas por la OMS para el manejo de los casos de malaria con la introducción de las TCAs como tratamiento de primera línea en malaria no complicada y posteriormente, en 2009 con la confirmación microbiológica de toda sospecha de malaria. Ambas medidas consiguieron implementarse en la provincia de Benguela en 2012⁸³. Para llevar a cabo estas estrategias se ha contado con el apoyo de varios colaboradores internacionales como el Fondo Mundial, President's Malaria Initiative, MENTOR, entre otros. Además del apoyo financiero y logístico de estas instituciones, la participación de Angola en diferentes iniciativas africanas de control de malaria, como la Iniciativa Trans-kunene contra la malaria, iniciativa Trans-Zambezi y Elimination Eight y su adhesión a la iniciativa Roll Back Malaria, han permitido establecer las actuales directrices nacionales en control de malaria: la RRI en distritos urbanos seleccionados, distribución gratuita de MTI, TCAs gratis en los establecimientos de salud públicos y el TPIe^{81,83,81,85}. Sin embargo, en 2015, coincidiendo con el cese del apoyo del Fondo Mundial en Angola y la crisis financiera en la que se vio sumergido el país, se produce una caída drástica en la adquisición de MTI y un desabastecimiento en TCAs y PDR a nivel nacional^{9,83}. Además, en 2020, Angola, al igual que el resto del mundo, sufrió una crisis sanitaria por la pandemia de la COVID-19, ralentizándose la ejecución de las medidas de vigilancia de todas las enfermedades, incluida la malaria. El PNCM estimó que hubo 9,2 millones de casos de malaria en el país durante 2021, lo que representa un aumento del 20,4% entre 2017 y 2021^{9,82}. Según la encuesta CAP sobre malaria realizada en Angola en 2016 son muchos los frentes abiertos en esta materia y por tanto muchas posibilidades de mejora y de intervención para conseguir un control del paludismo en la población angoleña⁸³.

Cubal, municipio rural de la provincia de Benguela, tiene una población de aproximadamente de 320.000 habitantes (según el único censo angoleño del 2014) (Figura 10). Tiene una extensión de 4.794km² y está compuesto por cuatro comunas: Cubal Sede (con 124.408 habitantes), Yambala, Tumbulo y Capupa^{83,84}. (Figura 10)

Cubal tiene dos hospitales situados en Cubal Sede: el Hospital Municipal (HM), de gestión pública, con 177 camas y situado céntricamente y el Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP), hospital sin ámbito de lucro, con 300 camas y en la periferia de Cubal Sede. Además de estos dos hospitales, Cubal dispone de tres centros de salud y 17 puestos de salud, centros con infraestructuras mínimas⁸⁶.

La mayor parte de los cubalenses no disponen de agua potable, electricidad ni saneamiento básico, siendo la agricultura y la ganadería los principales métodos de subsistencia. La población de Cubal es, en su mayoría, de etnia Ovimbundu y el idioma hablado es el umbundu, además del portugués, como lengua administrativa ^{86,85}.

Se considera que la transmisión de malaria en Cubal es mesoendémica estable, con una temporada de lluvias de seis meses de duración, de septiembre hasta abril; sin embargo, no hay estudios realizados al respecto. De 2009 a 2013, hubo un descenso en el número de casos de malaria en Cubal, según el único estudio publicado sobre malaria en el municipio. Las posibles razones de esta disminución podrían ser cambios socioeconómicos, como la implementación de medidas preventivas contra la malaria y posibles cambios en los factores ambientales, como la lluvia⁸⁶.

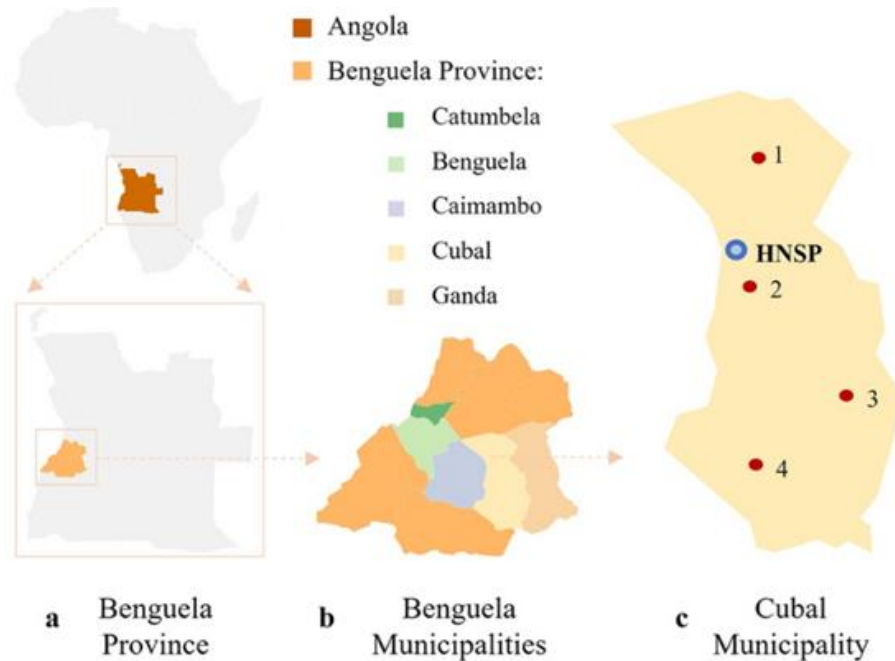


Figura 10. Mapa de Angola indicando la provincia de Benguela, los municipios de la provincia de Benguela y el municipio de Cubal. (a.provincia de Benguela, b.Municipios de la provincia de Benguela (Catumbela, Benguela, Caimbambo, Cubal y Ganda) c.Municipio de Cubal) Los puntos rojos (1,2,3,4) indican las cuatro comunas del Municipio de Cubal (1.Tumbulo, 2.Cubal Sede, 3.Yambala, 4.Capupa) y el círculo azul indica el Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP).

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL TRABAJO

La malaria, uno de los principales problemas de salud en los países de la Región África de la OMS, supone un reto en salud pública debido a la complejidad de su epidemiología. En Angola, país del suroeste africano, la malaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad, presentando un descenso en el número de casos del 2009 al 2013 (de 3.726.606 a 2.298.978, casos estimados de malaria) posiblemente como consecuencia de la implementación y distribución de las medidas antimaláricas en todo el continente angolano, gracias al PNCM y el apoyo de las organizaciones nacionales e internacionales. Pero en 2015, consecuencia de la una marcada crisis económica, se produce un descenso en el aporte de capital por dichas organizaciones y el Fondo Mundial cesa su apoyo en Angola, provocando el desabastecimiento de tratamiento antimalárico, MTI y PDR; desabastecimiento más marcado en las zonas rurales, como el municipio de Cubal^{83,87,88}.

La percepción de los profesionales sanitarios de Cubal, municipio rural de Benguela, es que a partir de 2014 se produce un aumento, de forma progresiva, del número de casos de malaria con respecto a años anteriores, y este aumento no presenta la misma distribución en los diferentes barrios del municipio.

La hipótesis de la presente tesis, constituida por dos estudios, es que existe un aumento de la incidencia de malaria en el municipio de Cubal entre los años 2015-2016 con respecto a 2014. Y que este aumento presenta una distribución heterogénea en los diferentes barrios del municipio. Además, este aumento heterogéneo de la incidencia de malaria en Cubal podría guardar relación con diferentes factores.

Los resultados obtenidos del presente trabajo permitirán describir el posible aumento de casos de malaria y su distribución dentro del municipio, además de analizar la posible relación entre la malaria y diferentes factores de una zona angolana considerada, tradicionalmente, mesoendémica estable en transmisibilidad de malaria. Proporcionando esta información detallada de la malaria y de los factores relacionados con la transmisibilidad de la misma en Cubal podrían conseguirse actuaciones sobre los diferentes factores, optimizándose las medidas preventivas antimaláricas en un área de recursos limitados y endémica en malaria.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.

Describir la epidemiología de la malaria y su distribución en el municipio de Cubal (Angola), desde enero 2014 hasta diciembre de 2016.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- ✓ Analizar la distribución de los casos de malaria en el municipio de Cubal (Angola), desde enero 2014 hasta diciembre de 2016.
- ✓ Conocer los factores asociados al aumento de la incidencia de malaria en Cubal, mediante la realización de una encuesta tipo CAP.
- ✓ Describir la distribución de los factores de riesgo para la transmisión de malaria según área geográfica, los diferentes barrios del municipio de Cubal (Angola).
- ✓ Conocer los posibles factores asociados a la transmisión de malaria que guardan relación con posible aumento heterogéneo de la incidencia de malaria en los diferentes barrios de Cubal (Angola).
- ✓ Obtener datos sobre los conocimientos, actitudes y prácticas sobre malaria de la población de Cubal (Angola).

4 METODOLOGÍA

4.1 MÉTODOS DEL TRABAJO 1.

4.1.1 Diseño y población del estudio del trabajo 1.

El primer trabajo se trata de un estudio retrospectivo observacional realizado en el municipio de Cubal (Angola), donde se incluyeron todos los pacientes con un diagnóstico microbiológicamente confirmado de malaria tratados en el HM y el HNRP desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016. La malaria fue confirmada por gota gruesa de sangre teñida con Giemsa (10%) observada bajo un microscopio óptico por un microscopista experto y/o la prueba de diagnóstico rápido Paracheck-Pf® (Orchid Biomedical Systems, India). Dado que el diagnóstico microbiológico de malaria en Cubal solo es posible realizarse en HM y HNRP, se excluyeron los centros de salud y los puestos básicos de salud de Cubal.

Los datos se recopilaban mediante la revisión de los registros de pacientes atendidos tanto a nivel ambulatorio, hospitalización o servicio de urgencias de ambos hospitales participantes y fueron verificados con los libros de registro del laboratorio del HM y del HNRP. Se recogieron las siguientes variables:

NOMBRE	TIPOS/CATEGORÍAS	OBSERVACIONES
Edad	Cuantitativa en años para ≥ 1 año y en meses para < 1 año.	
Sexo	Categoría: M= masculino /F=Femenino/ NI=desconocido.	
Fecha del diagnóstico	dd/mm/aaaa	Fecha de confirmación microbiológica
Procedencia	Nominal: Barrio de Cubal donde reside el paciente.	
Hospital	Categoría: HNRP/HM.	
Diagnóstico	Categoría: PDR/gota gruesa: PP/ PDR + PP.	
Especie de <i>Plasmodium</i>	Categoría: <i>P. Falciparum</i> ; <i>P. Ovale</i> ; <i>P. Vivax</i> ; <i>P. Malariae</i> ; Infección Mixta; NI= se desconoce.	Si diagnóstico por gota gruesa
Parasitemia	Cuantitativa.	Si diagnóstico por gota gruesa
Criterios de gravedad	Según los criterios de malaria complicada de la OMS.	Especificar qué criterios cumplía
Episodios de malaria en el mismo año	Categoría: Primer episodio; Segundo Episodio; Más de dos episodios; NI=Se desconoce.	

NOMBRE	TIPOS/CATEGORÍAS	OBSERVACIONES
Tratamiento	Categórica: Coartem; Arteméter; Arteméter + antibiótico; Quinino ev; Quinino ev + Antibiótico; NI=Se desconoce.	
Régimen	Categórica: Paciente externo; Paciente ingresado.	
Final del proceso	Categórica: Curado; Exitus; NI=se desconoce.	

Dado que no siempre se disponía de reactivos bioquímicos para creatinina, bilirrubina y hemoglobina, ni es posible la realización de gasometría venosa, la determinación de si el paciente cumplía algún criterio de la OMS de malaria complicada se basó principalmente en el criterio clínico.

Además de las variables mencionadas anteriormente, también se recopiló información sobre las precipitaciones, temperatura y humedad de Cubal de enero del 2014 a diciembre del 2016, obteniéndose la información de worldweatheronline.com⁸⁹.

4.1.2 Análisis estadístico del trabajo 1.

Todos los datos del estudio se recopilaron en una base de datos (Microsoft Excel) y se utilizó el paquete estadístico IBM-SPSS Statistics 25.0 para realizar todos los análisis estadísticos. Las variables cualitativas se presentaron como números absolutos y los porcentajes y las variables cuantitativas como medias con desviación estándar (DE) o medianas y rangos, según la distribución. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fischer cuando los valores esperados eran menores de 5 para comparar variables categóricas. Se utilizó la prueba t de Student para comparar variables cuantitativas (medias o medianas). Si no se cumplían las condiciones para las pruebas paramétricas, se utilizaron pruebas no paramétricas. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si $p \leq 0,05$. Se calculó la incidencia mensual acumulada de malaria y se estratificó por edad y área geográfica y se compararon las tasas de incidencia por barrios de Cubal.

En Angola solo consta un censo a nivel nacional, realizado en 2014. Los resultados provisionales de ese censo se publicaron en marzo de 2016. En el informe de dicho censo se describe el número de total habitantes por municipio, pero no queda desglosado el número de habitantes por barrio de cada municipio⁸⁷. Por tanto, para calcular la tasa de incidencia por barrio, se estimó el número de habitantes por barrio (denominador). Para esta estimación se utilizó una imagen satelital obtenida de Google Maps (v. 9.68). donde se analizaron las celdas cuadradas por kilómetro cuadrado de la imagen de Cubal. Dentro de las celdas de cuadrícula seleccionadas, las estructuras que por su tamaño y forma se consideraron apropiados fueron identificaron como hogares potenciales, denominándose unidades familiares, y se enumeraron y multiplicaron manualmente por el número promedio de habitantes por agregado familiar, de acuerdo con los registros nacionales⁸⁷. De esta forma, se construyó un censo de hogares para todos los barrios de Cubal, de forma similar al método utilizado en otros estudios con características demográficas similares^{90, 91}. Posteriormente, se unificaron los barrios por número de unidades familiares y características demográficas para obtener una muestra más homogénea, quedando un total de 11 barrios en el municipio de Cubal.

4.2 MÉTODOS DEL TRABAJO 2.

4.2.1 Diseño y población del estudio del trabajo 2.

Ante los resultados del primer trabajo se diseñó este segundo trabajo, estudio descriptivo transversal, donde se empleó un cuestionario sobre conocimientos, actitudes y prácticas (CAP) de malaria como herramienta de recopilación de datos, con el objetivo de hallar aquellos factores asociados al aumento de la tasa de incidencia de malaria en el municipio de Cubal. Este cuestionario tipo CAP sobre malaria consta de 34 preguntas de respuesta cerrada y 10 puntos de comprobación. En él se recogen las variables relacionadas con datos sociodemográficos familiares, factores ambientales en la vivienda y peri-vivienda relacionados con la malaria, conocimientos de malaria y medidas preventivas antimaláricas adoptadas por la unidad familiar. La encuesta se elaboró basándose en la encuesta empleada por el Ministerio de Salud de Angola en 2015 para estudiar los indicadores de Salud y Malaria entre la población angoleña y se contrastó con otras encuestas tipo CAPs sobre malaria publicadas recientemente^{80,92}. El cuestionario fue redactado en portugués y umbundu, lengua tradicional del sur de Angola. La encuesta completa se encuentra en Anexo 2.

Dicha encuesta tipo CAP se realizó a los jefes de familia de las unidades familiares, seleccionadas aleatoriamente, de los diferentes barrios de Cubal. Las entrevistas se realizaron por un equipo de tres entrevistadores, personal sanitario de años de experiencia en malaria, autóctonos, residentes de Cubal y conocedores del umbundu y del portugués, a primera hora de la mañana, antes del inicio de la actividad laboral, de enero a marzo del 2017.

La población de estudio fueron las unidades familiares de los 11 barrios del municipio de Cubal, seleccionadas aleatoriamente, constituyendo una muestra representativa del total de la población cubalense. Como ya se comentó en los métodos del primer trabajo, Angola solo dispone de un censo, el cual no aporta información sobre los habitantes pertenecientes a cada barrio del municipio de Cubal. Por ello, en el presente trabajo se utilizó el mismo censo creado para el primer trabajo.

Para el cálculo del tamaño muestral, unidades familiares a entrevistar, nos basamos en la capacidad de medir, con fiabilidad, una característica que poseyese el 15-20% de la población estudio, realizando un cálculo detallado de las encuestas necesarias para cada uno de los barrios de Cubal con un 15% de precisión. Por ello, una muestra aleatoria de entre 17 y 31 encuestas por barrio fue suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión del ± 15 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional alrededor del 20%. El porcentaje de reposiciones necesario previsto fue del 10%. Con estos cálculos se necesitaban 605 CAPs, distribuidas en los 11 barrios de Cubal.

4.2.2 Análisis estadístico del trabajo 2.

A la hora de analizar los datos obtenidos del cuestionario tipo CAP se dividieron las preguntas del mismo en cuatro bloques: nivel socioeconómico de la unidad familiar, factores ambientales de malaria en la vivienda y peri-vivienda, conocimientos sobre malaria y medidas preventivas antimaláricas adoptadas por la unidad familiar. Las respuestas se categorizaron en tres niveles: nivel bajo, medio y alto de cada uno de los bloques de la encuesta.

En el bloque socioeconómico se incluyeron aquellas variables referentes a características demográficas del jefe de familia, características de la vivienda y peri-vivienda: el Índice de hacinamiento, calculado como el número de personas de la unidad familiar dividido por el número de cuartos de la vivienda, nivel de estudios y ocupación de jefe de familia, posesión de luz eléctrica, tipo de suministro de agua y tipo de instalación sanitaria en la vivienda, ubicación de la cocina y del sanitario, material del techo, de las paredes y del suelo de la vivienda, procesamiento de la basura y la disponibilidad de atención sanitaria continua por la unidad familiar. Cada una de las respuestas realizadas, recibió una puntuación, siendo la puntuación máxima de este bloque de 16. Se categorizó este bloque creando terciles según el baremo de puntuación del mismo.

En el bloque de factores ambientales de malaria en la vivienda y peri-vivienda se diseñó también una puntuación para cada una de las respuestas del cuestionario CAP referentes a dicho bloque (realización de reuniones al aire libre en las horas de máxima transmisibilidad de malaria, presencia de criaderos de mosquitos, presencia de agua estancada, presencia de animales y presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda) como se ha realizado en el resto de los bloques y siguiendo la misma metodología, se categorizaron las unidades familiares con bajo, intermedio y alto nivel según los terciles del baremo de puntuaciones de este bloque, cuya puntuación máxima era 5.

Dentro del bloque de conocimientos de malaria, al igual que en el resto de bloques, se creó una puntuación, siguiendo el método más común de calcular puntuaciones combinadas y categorizarlas a partir de conocimientos cuantitativos, en la que cada respuesta correcta y fundamental en conocimientos de malaria, recibía un punto^{93,94,95,96}. Estas repuestas eran: considerar la malaria como un problema para la familia (1 punto), acudir a un centro de salud o hospital en caso de sospecha de malaria (1punto), toma correcta de la medicación antimalárica indicada (1punto), comprar el tratamiento indicado en una farmacia oficial (1punto), saber que la transmisión de malaria es por la picadura de mosquito (1punto), reconocer la fiebre como síntoma de la malaria (1punto), saber que el mosquitero es una medida preventiva de malaria (1punto), la presencia de educación sanitaria en malaria por parte del Ministerio de Salud Angolano (1punto) y cada una de las respuestas correctas y no fundamentales, recibían medio punto y las respuestas incorrectas o no contestadas, no recibían puntuación. La puntuación máxima posible en este bloque era de 16.5. La categorización de conocimiento del paludismo en nivel alto, intermedio y bajo fue definida realizando terciles a raíz del baremo de puntuación del bloque.

El bloque de medidas preventivas adoptadas por la unidad familiar comprendía 8 variables: cuidado de los criaderos de mosquitos presentes a menos de 50 metros de la vivienda por la unidad familiar, posesión de mosquiteros y cantidad de mosquiteros presentes en la unidad familiar, miembros de la unidad familiar que realizaron un uso correcto del mosquitero la noche anterior a la entrevista, presencia de ventanas con red mosquitera en la vivienda, realización de pulverización con insecticida intradomiciliario, pulverización con insecticida extradomiciliario y facilitación de medidas preventivas por parte del Ministerio de Salud angoleño.

Dentro de este bloque la máxima puntuación que podía obtenerse era de 11. Posteriormente se crearon los terciles con el baremo de la puntuación de este bloque, para tener una categorización en nivel bajo, intermedio o alto de utilización de medidas preventivas de malaria utilizadas por la unidad familiar.

Dentro de las variables analizadas, destacamos la presencia de malaria en el último año (2016) por algún miembro de la unidad familiar. Dicha variable se utilizó en el análisis de regresión logística multinivel como “Infección de malaria”, variable dependiente en el análisis y también la tasa de incidencia de malaria, analizada en la regresión logística del estudio ecológico como variable dependiente del análisis. Dicha variable fue extraída del primer trabajo de la presente tesis.

Los datos se recogieron en la base Excel Office 365 y analizados en el paquete estadístico SPSS versión 18.0 (IBM SPSS, IBM Corp Armonk, United States). El estudio estadístico general consistió en un estudio descriptivo de las diferentes variables (proporciones, media \pm desviación estándar, mediana, rango). Para comparar las variables categóricas se utilizó el test de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fischer cuando los valores esperados fueron inferiores a 5. La comparación de medias y medianas de las variables cuantitativas se realizó con la prueba de la T de Student. En caso de no cumplirse las condiciones para las pruebas paramétricos fueron utilizados tests no paramétricos.

Se realizó un análisis multinivel a nivel comunitario e individual de todas las variables incluidas en el estudio, siendo la variable dependiente la presencia de infección de malaria en la unidad familiar en 2016. En un primer momento se construyeron las variables comunitarias basándose en aquellas variables sociodemográficas de las unidades familiares incluidas en el bloque del nivel socioeconómico, excluyéndose las variables que eran dependientes del jefe de familia y las que no conseguían discriminar los diferentes barrios de Cubal por encontrarse distribuidas en todos ellos de forma uniforme. Finalmente, las variables comunitarias fueron: Suministro de agua no canalizada, ausencia de luz eléctrica, ausencia de saneamiento básico, ubicación exterior del sanitario y de la cocina, procesamiento de la basura en la calle, presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda y suelo de la vivienda de tierra. Se dicotomizaron adoptando como punto de corte el percentil 25 (menos del 25% de la población en peor situación).

Las variables individuales incluidas en el estudio multinivel fueron aquellas variables no analizadas para ser variables comunitarias: sexo, edad, nivel de estudios y ocupación del jefe de familia, número de habitantes en la unidad familiar, número de cuartos en la vivienda, miembros de la unidad familiar que realizaron un uso correcto del mosquitero la noche anterior a la entrevista, presencia de animales a menos de 50 metros de la vivienda, nivel socioeconómico de la unidad familiar, nivel de factores ambientales de malaria vivienda y peri-vivienda y nivel de conocimientos y de medidas preventivas de la unidad familiar.

En el modelo multinivel, inicialmente se introdujeron todas las variables comunitarias (Nivel I), posteriormente se ajustaron, manteniendo únicamente aquellas con $p < 0.05$ en el modelo final (Nivel II). Se realizó un análisis bivariado entre las variables individuales y presencia de malaria, mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y aquellas con un $p < 0.2$ fueron introducidas en el modelo múltiple multinivel (Nivel III). En el modelo final se realizó una regresión logística multinivel, estimándose los Odds Ratios (OR) y sus intervalos de confianza.

Finalmente, para explorar los factores de riesgo asociados al aumento de la tasa de incidencia de malaria en los barrios de Cubal entre 2014-2016, se escogieron las variables comunitarias obtenidas en la encuesta tipo CAP realizada en 2017, y se analizó mediante un estudio ecológico. Para ello, inicialmente, se realizó un análisis bivariado mediante la correlación de Pearson. Se seleccionaron las variables comunitarias con $p < 0.2$. Se realizaron pruebas de multicolinealidad utilizando el factor de inflación de varianza (FIV < 10) y estadísticos de tolerancia (> 0.1). En el modelo múltiple, se adoptó la regresión lineal, estimando β y sus respectivos intervalos de confianza para cada variable independiente. El modelo ecológico múltiple se ajustó adoptando $p < 0.05$. Finalmente se calculó el residuo (diferencia entre el valor de la variable dependiente observado y el valor predicho a partir de la recta de regresión) que cada uno de los barrios de Cubal presentaban al correlacionar la tasa de incremento de malaria, como variable dependiente, con la ausencia de saneamiento básico y la presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda.

4.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS Y ASPECTOS ÉTICOS DE AMBOS TRABAJOS.

El protocolo de ambos estudios fue aprobado por el Comité de Ética de ambos hospitales angolanos (HM y HNRP) y por el Comité de Ética del Hospital Universitario Vall d'Hebrón (PR(AG)383/2016).

Además, también fueron presentados y aprobados por las organizaciones gubernamentales de Cubal contando con el apoyo de Salud Pública y los sobas, jefes tradicionales de Cubal. En el segundo trabajo, previa la realización de las entrevistas en cada uno de los barrios, el equipo se reunía con el respectivo soba de cada uno de los once barrios de Cubal, dándoles a conocer más detalladamente el estudio y la entrevista a realizar, y estos daban su consentimiento para la realización del mismo. La encuesta fue realizada al jefe de familia de forma anónima. Todas las encuestas tipo CAP se realizaron en la lengua local (portugués y umbundu) y los entrevistadores hablaban de ambas lenguas, explicándose previamente a la realización de la misma, todos los aspectos del estudio.

En ambos trabajos todos los datos fueron anonimizados y se respetó la confidencialidad de la información durante todo el estudio, de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DEL TRABAJO 1.

Desde enero del 2014 a diciembre del 2016 hubo un total de 3.249 casos de malaria en Cubal. La mayoría de los cuales (n=1649, 51,6%) se observaron en pacientes menores de 5 años, concentrándose la mayor parte de estos en el barrio de Hamavoko-Kasseke (n=633, 38.4%). Las mujeres representaron el 50,7% de los casos de malaria (n=1645). El 64,4% de los pacientes (n=1954) requirieron hospitalización, la mayoría de los pacientes (89,7%, n=1414) recibieron tratamiento antimalárico endovenoso y el 8,7% falleció (n=153). El *Plasmodium falciparum* representó prácticamente el total de las especies diagnosticadas (99,6%, n=2451), aunque también se diagnosticaron dos *Plasmodium vivax* en los barrios de Hamavoko-Kasseke y Camunda, un *Plasmodium ovale* en Hamavoko-Kasseke y cuatro de *Plasmodium malariae* en Camunda, Estege, Vila de Cubal, As 200 - Bairro 80, Cristo Rei - Cristo Rei e Benfica y Passagem. Los resultados más detallados se muestran en la Tabla 1.

De los 3.249 casos, 791 (24,3%) cumplieron al menos un criterio de malaria complicada, siendo la anemia el criterio de malaria complicada que mayoritariamente presentaban los pacientes (89,4%, n=707). Otros criterios de malaria complicada fueron malaria cerebral (25,6%, n=202), ictericia (3%, n=24), insuficiencia renal (1,3%, n=10), hipoglucemia (1,1%, n=9) y dificultad respiratoria. (0,9%, n=7). La malaria complicada fue más común en niños menores de 5 años (n=530, 67%; $p<0,001$) y fueron los barrios de Hamavoko-Kasseke, Bairro 15, Bairro Novo-Marco, Calomanga, Estege-Vila do Cubal-As 200-Bairro 80, Kassiva-Tchimbassi y Cerámica donde se concentraron más del 30% de los casos de malaria complicada. Los casos de malaria complicada representaron el 5,7% (n=45) de todos los casos en 2014, el 73,1% (n=578) en 2015 y el 21,2% (n=168) en 2016 (Figura 11).

La tasa de incidencia de malaria fue del 2,27, 10,73 y 12,40 casos por 1.000 habitantes en los años 2014,2015,2016, respectivamente, lo que supone un aumento de más de cinco veces (5,45) entre 2014 y 2016. En algunos barrios se registró un aumento de hasta siete veces de la tasa de incidencia de malaria a lo largo del periodo del estudio, destacando el barrio de Hamavoko-Kasseke, con un aumento de 10,73 veces (Tabla 2 y Figura 12).

Dado este aumento de la tasa de incidencia de malaria en Cubal del 2014 al 2016, se evaluaron las precipitaciones en el municipio desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016, observando que estas aumentaron de septiembre a abril (estación húmeda), a lo que siguió un pico de casos de malaria tanto en 2014 como en 2015 (Figura 13).

La Figura 14 muestra la tasa de incidencia de malaria por meses, desde enero del 2014 a diciembre del 2016, en el barrio Hamavoko-Kasseke en comparativa con el resto de barrios del municipio de Cubal. Se pudo observar que la distribución de ésta fue anómala. Vemos que la tasa de incidencia de malaria en Hamavoko-Kasseke en julio del 2015 (época seca) fue de 1,29 frente a la media del 0,34 en los demás barrios. Esta baja tasa de incidencia de malaria observada en la mayor parte del municipio de Cubal es la esperable para la estación seca, momento en que los casos de malaria acostumbran a alcanzar los niveles más bajos del año. Sin embargo, la curva de incidencia de malaria en Hamavoko-Kasseke aumentó de julio a noviembre del 2015, alcanzando una incidencia de 2,21. Por el contrario en el resto de barrios de Cubal la incidencia comienza a aumentar en noviembre, coincidiendo con el inicio de la época de lluvias. Aunque este patrón no se observó en Hamavoko-Kasseke en 2014, volvió a ocurrir en la estación seca del 2016.

	Casos Malaria (N= 3249)	Malaria no complicada (N=2458)	Malaria complicada (N=791)	p-value
Sexo				0.475
Hombre	1598/3243(49.3%)	1199/2452 (48.9%)	399(50.4%)	
Mujer	1645/3243(50.7%)	1253/2452(51.1%)	392(49.6%)	
Edad, (años):				<0.001
≤ 5	1649/3195(51.6%)	1119/2419(46.2%)	530/776(68.3%)	
6-15	1052/3195(33%)	834/2419(34.5%)	218/776(28.1%)	
16-45	434/3195(13.6%)	408/2419(16.9%)	26/776(3.4%)	
>45	60/3195(1.8%)	58/2419(2.4%)	2/776(0.2%)	
Hospital				<0.001
HNSP	2661(81.9%)	2061(84%)	600(75.8%)	
HM	588(18.1%)	397(16%)	191(24.2%)	
Método diagnóstico				<0.001
Gota gruesa	836/3064(27.2%)	773/2308(33.4%)	63/756(8.3%)	
PDR	1551/3064(50.6%)	1209/2308(52.4%)	342/756(45.2%)	
Gota gruesa + PDR	677/3064(22.2%)	326/2308(14.2%)	351/756(46.5%)	
Parasitemia (gota gruesa) *				<0.001
< 10,000	503(66.2%)	240(31.6%)	263(34.6%)	
10,000 - 100,000	176(23.2%)	117(15.4%)	59(7.8%)	
>100,000	81(10.7%)	35(4.6%)	46(6%)	
Especie				<0.001
<i>P. falciparum</i>	2451/2458(99.6%)	1827/1830(99.8%)	624/628(99.8%)	
<i>P. ovale</i>	1/2458(0.04%)*	1/1830(0.04%)*	0	
<i>P. vivax</i>	2/2458(0.08%)	1/1830(0.04%)	1/628(0.04%)*	
<i>P. malariae</i>	4/2458(0.2%)*	1/1830(0.04%)*	3/628(0.1%)*	
Tratamiento				<0.001
Arteméter/lumefantrina v.o.(coartem)	163/1577(10.3%)	157/801(19.6%)	6/776(0.8%)	
Arteméter e.v	1119/1577(70.9%)	585/801(73%)	534/776(68.8%)	
Quinina e.v.	295/1577(18.8%)	59/801(7.4%)	236/776(30.4%)	
Régimen				<0.001
Hospitalización	1954/3033(64.4%)	1172/2252(52%)	782(100%)	
Ambulatorio	1079/3033(35.6%)	1079/2252(48.44%)	0	
Final del proceso				<0.001
Alta	1614/1767(91.3%)	1101/1148(95.9%)	513/619(82.9%)	
Éxito	153/1767(8.7%)	47/1148(4.1%)	106/619(17.1%)	

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes diagnosticados de malaria en Cubal (Angola) del 2014-2016. Abreviaturas: HNSP, Hospital Nossa Senhora da Paz; HM, Hospital Municipal; PDR, Pruebas de Diagnóstico Rápido; e.v., vía endovenosa; v.o., vía oral; *Coinfección con *P. falciparum*

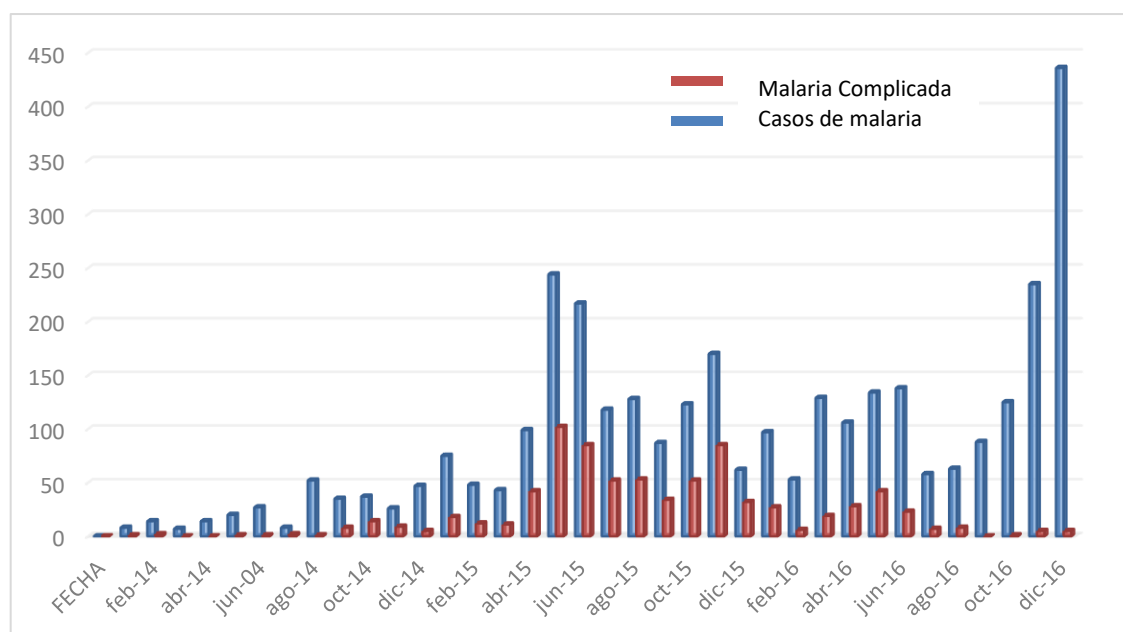


Figura 11. Casos de malaria y malaria complicada mensualmente en Cubal del 2014 – 2016

Barrio	Total	2014	2015	2016	Tasa de incremento de incidencia de malaria 2014-2016 ^b	Factor de incremento de incidencia del 2014 -2016 [*]
Hamavoko - Kasseke	50.97	2.49	21.80	26.69	9.71	10.73
Bairro 15, Bairro Novo, - Marco	22.46	1.56	9.28	11.62	6.44	7.44
Calomanga	5.63	0.63	2.98	2.01	1.01	3.18
Camunda	23.22	3.06	9.63	10.53	2.44	3.44
Cristo Rei - Cristo Rei e Benfica	48.20	4.02	15.81	28.37	6.05	7.06
Estege, Vila de cubal, As 200 - Bairro 80	21.60	3.92	5.93	11.75	1.99	3.00
Kalohala - Ngola	22.24	2.97	7.64	11.63	2.91	3.91
Kassiva - Tchimbassi	21.97	1.32	12.61	8.03	5.08	6.08
Passagem	18.01	2.96	6.44	8.61	1.90	2.91
Sagrada - Assunção	75.57	8.98	25.81	40.78	3.54	4.54
Tinguita/Ceramica	6.89	0.68	2.97	3.24	3.76	4.80
Total	24.70	2.27	10.73	12.40	4.46	5.45

Tabla 2. Tasa de Incidencia (casos por 1.000 habitantes) por barrios en Cubal, Angola, 2014 al 2016

* Factor de incremento de incidencia del 2014-2016, calculado dividiendo la incidencia del 2016/ incidencia del 2014. b Tasa de incremento de incidencia de malaria del 2014-2016: incidencia del 2014-incidencia 2016/incidencia del 2014.

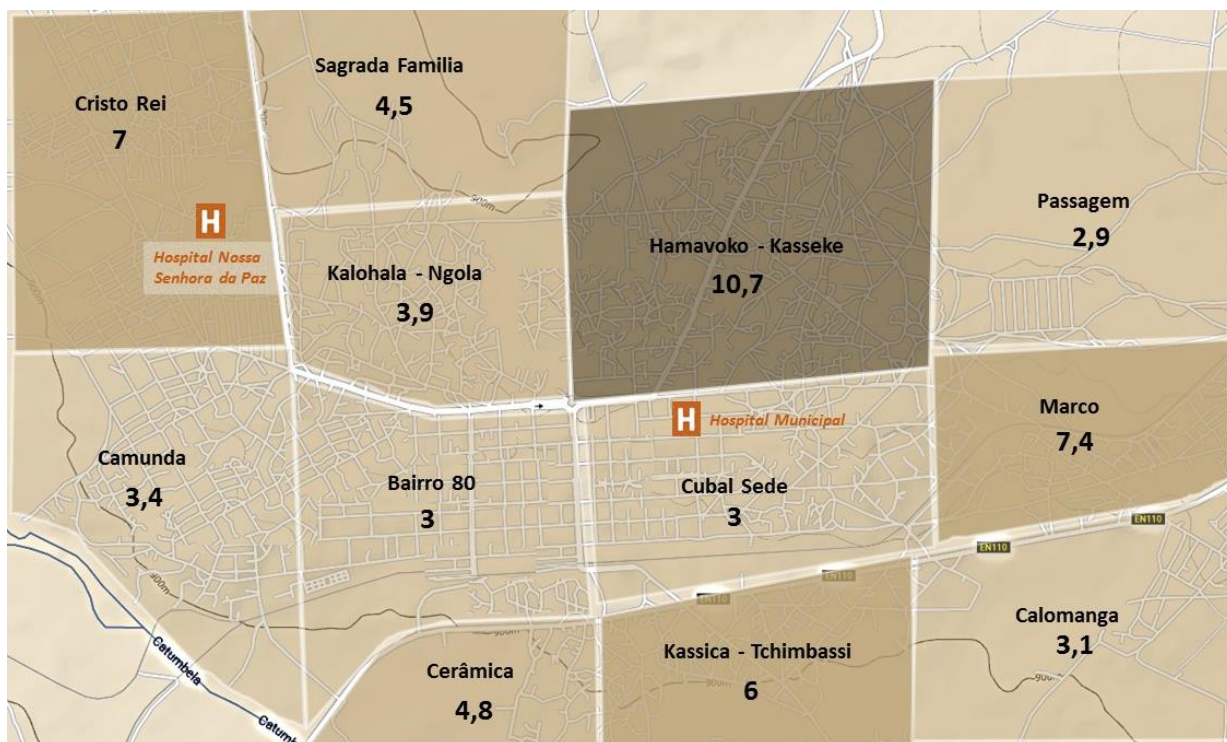


Figura 12. Mapa de Cubal por barrios, representando el factor de incremento de incidencia (Casos por 1.000 habitantes) entre 2014-2016

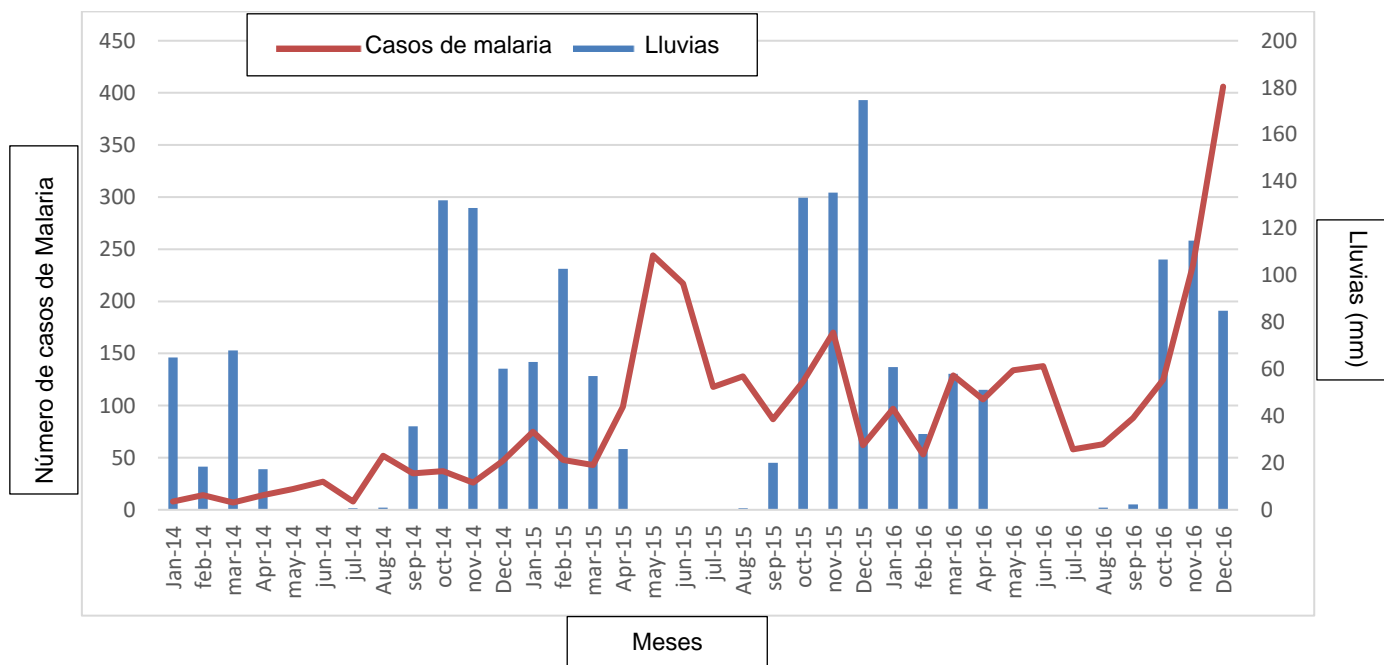


Figura 13. Casos de Malaria y lluvias (Columnas azules) por meses en Cubal del 2014 al 2016

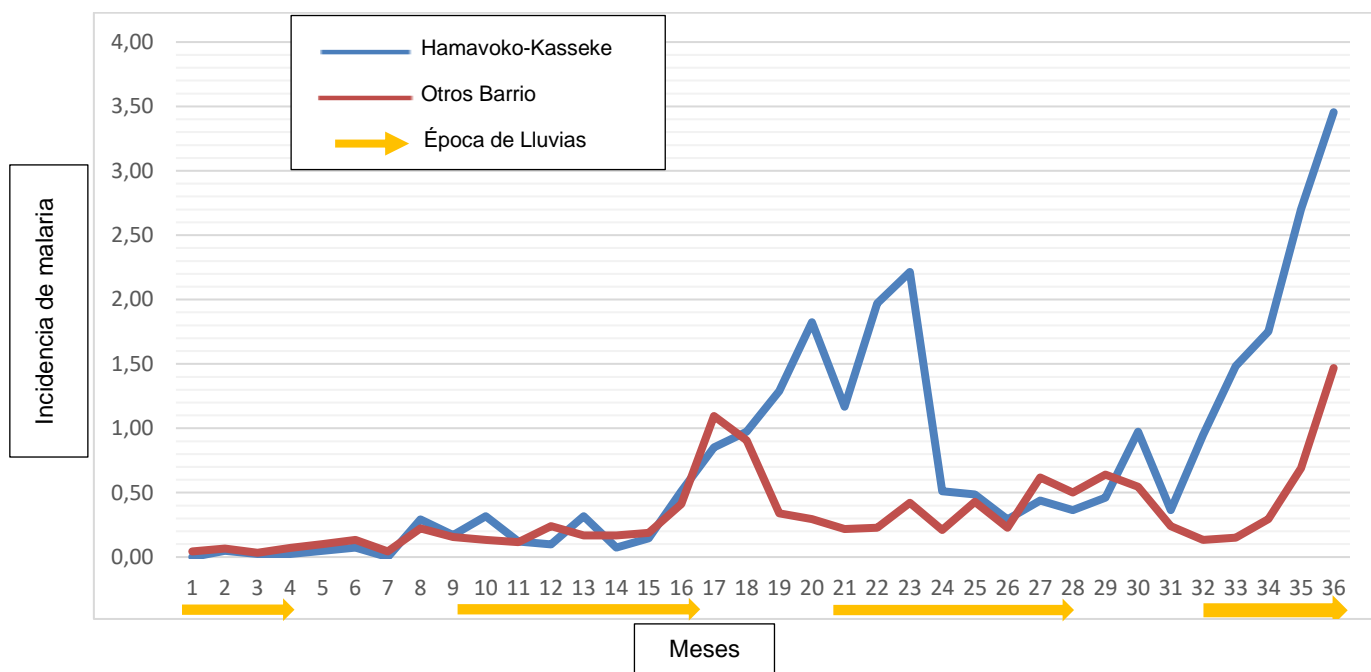


Figura 14. Tasa de Incidencia de malaria (casos por 1.000 habitantes) en el Barrio de Hamavoko-Kasseke en comparativa con resto de barrios de Cubal (Enero 2014-Diciembre 2016).

5.2 RESULTADOS DEL TRABAJO 2

Se realizaron un total de 604 entrevistas, mayormente a mujeres, 76.3% (n=461) con edades entre 18 a 40 años, 56.3% (n=340).

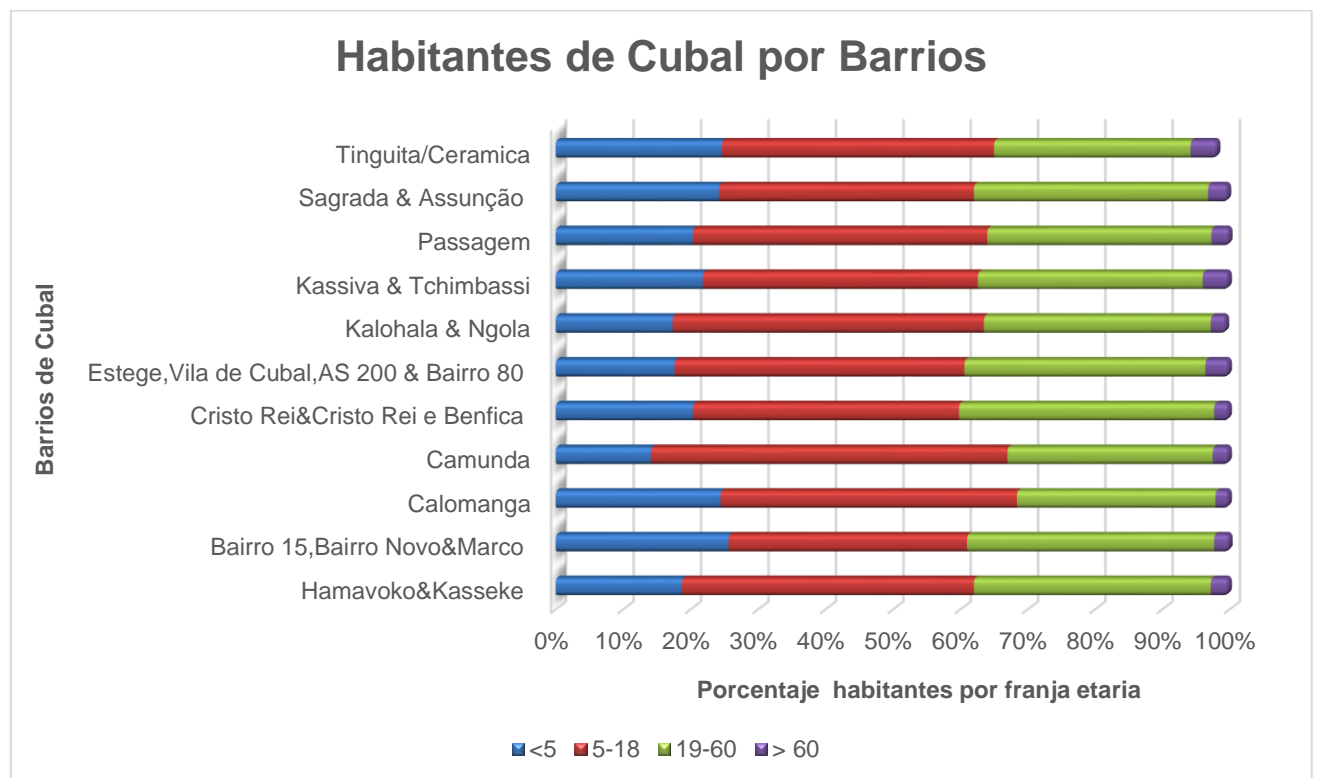


Figura 15. Distribución de la población de Cubal por franja etaria en los barrios de Cubal (según encuestas CAP).

Nivel Socioeconómico de la unidad familiar.

El 30.5% (n=184) de las unidades familiares presentaban un índice de hacinamiento mayor de 1, solo el 33.6% (n=203) poseían luz eléctrica y el 57.6% (n=348) agua canalizada hasta la vivienda. El 87.1% (n=526) de las familias afirmaron tener acceso al sistema sanitario las 24 horas del día. El 79% (n=477) de los entrevistados poseían estudios, en su mayoría (67.4%) nivel primario o secundario y el 73.8% (n=446) tenían trabajo. Los resultados más detallados en la Tabla 3.

	Hamavoko-Kasseke (N=61)	Bairro 15,Bairro Novo- Marco (N=88)	Calomanga (N=33)	Camunda (N=32)	Cristo Rei-Cristo Rei Benfica (N=53)	Estege,Vila de Cubal,AS 200-Bairro 80 (N=101)	Kalohala-Ngola (N=59)	Kassiva-Tchimbassi (N=61)	Passagem (N=31)	Sagrada-Assunção (N=55)	Tinguita/Ceramica (N=30)	Total (N=604)	p-value ^b
IH >1[∞]:	21/61 (34.4%)	22/88 (25%)	14/33 (42.4%)	9/32 (28.1%)	15/53 (28.3%)	18/101 (17.8%)	23/59 (38.9%)	22/61 (36%)	11/31 (35.4%)	16/55 (29%)	13/30 (43.3%)	184 (30.4%)	0.001
Estudios:													< 0.001
Sin estudios	15/61 (24.6%)	16/88 (18.2%)	9/33 (29%)	0	9/53 (16.9%)	8/101 (7.9%)	10/59 (16.9%)	20/61 (32.7%)	6/31 (19.3%)	19/55 (34.5%)	7/30 (23.3%)	119 (19.7%)	
E. Primario o Secundario	37/61 (60.7%)	58/88 (65.9%)	22/33 (71%)	30/32 (93.7%)	37/53 (69.8%)	88/101 (87.1%)	44/59 (74.5%)	25/61 (40.9%)	19/31 (61.2%)	31/55 (56.3%)	16/30 (53.3%)	407 (67.3%)	
Estudio superior	9/61 (14.8%)	14/88 (15.9%)	0	2/32 (6.2%)	7/53 (13.2%)	3/101 (2.9%)	5/59 (8.4%)	12/61 (19.6%)	6/31 (19.3%)	5/55 (9%)	7/30 (23.3%)	70 (11.5%)	
Trabajo:													< 0.001
Desempleado	12/61 (19.7%)	28/88 (31.8%)	7/33 (21.9%)	11/32 (34.3%)	18/53 (33.9%)	24/101 (23.7%)	13/59 (22%)	11/61 (18%)	8/31 (25.8%)	22/55 (40%)	3/30 (10%)	157 (26%)	
No Cualificado	40/61 (65.6%)	48/88 (54.5%)	21/33 (65.6%)	7/32 (21.8%)	23/53 (43.3%)	32/101 (31.6%)	35/59 (59.3%)	44/61 (72.1%)	19/31 (61.2%)	27/55 (49%)	26/30 (86.6%)	322 (53.3%)	
Cualificado	9/61 (14.8%)	12/88 (13.6%)	4/33 (12.5%)	14/32 (43.7%)	12/53 (22.6%)	45/101 (44.5%)	11/59 (18.6%)	6/61 (9.8%)	4/31 (21.9%)	6/55 (10.9%)	1/30 (3.3%)	124 (20.5%)	
Posesión de luz eléctrica	18/61 (30%)	29/88 (33%)	7/33 (21.2%)	14/32 (43.7%)	21/53 (39.6%)	60/101 (59.4%)	16/59 (27.1%)	9/61 (14.8%)	9/31 (29%)	13/55 (23.6%)	7/30 (23.3%)	203 (33.6%)	< 0.001
Suministro agua no canalizada:	39/61 (63.9%)	31/88 (36%)	18/33 (56.3%)	18/32 (56.2%)	11/53 (20.7%)	19/101 (18.8%)	18/59 (30.5%)	26/61 (42.6%)	12/31 (38.7%)	22/55 (40%)	27/30 (90%)	256 (42.3%)	< 0.001
Ausencia de saneamiento básico	6/61 (10.5%)	34/88 (40%)	5/33 (16.1%)	7/32 (21.8%)	8/53 (15%)	3/101 (2.9%)	4/59 (6.7%)	38/61 (62.2%)	4/31 (12.9%)	24/55 (43.6%)	10/30 (33.3%)	143 (23.6%)	< 0.001
Ubicación Exterior cocina:	16/61 (26.2%)	28/88 (34.6%)	12/33 (36.4%)	2/32 (6.2%)	19/53 (35.8%)	22/101 (21.7%)	13/59 (22%)	39/61 (63.9%)	9/31 (29%)	15/55 (27.2%)	17/30 (56.6%)	192 (31.7%)	<0.001
Ubic. exterior sanitario:	52/61 (91.2%)	70/88 (84.3%)	29/33 (90.6%)	24/32 (75%)	43/53 (81.1%)	39/101 (38.6%)	56/59 (94.9%)	61/61 (100%)	28/31 (90.3%)	48/55 (87.2%)	30/30 (100%)	480 (79.4%)	< 0.001
Techo de Hierba/Barro/ Palos:	0	6/88 (6.9%)	0	0	0	0	0	2/61 (3.2%)	0	0	0	8 (1.32%)	0.001
Paredes de Palo/palma:	0	1/88 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1/30 (3.33%)	2 (0.33%)	0.826
Suelo de Tierra/palma:	20/61 (32.8%)	46/88 (57.5%)	12/33 (41.4%)	5/32 (15.6%)	17/53 (32%)	11/101 (10.8%)	16/59 (27.1%)	47/61 (77%)	7/ 31 (22.5%)	26/55 (47.2%)	15/30 (50%)	222 (36.7%)	< 0.001
Procesado de basura en calle:	38/61 (62.3%)	61/88 (70.1%)	29/33 (87.9%)	14/32 (43.7%)	27/53 (50.9%)	48/101 (47.5%)	17/59 (32%)	48/61 (78.6%)	21/31 (67.7%)	37/55 (67.2%)	28/30 (93.3%)	368 (60.9%)	< 0.001
Accesibilidad a CS* 24h:	57/61 (95%)	74/88 (84.1%)	24/33 (75%)	31/32 (96.8%)	52/53 (98.1%)	99/101 (98%)	53/59 (89.8%)	41/ 61 (67.2%)	20/31 (64.5%)	51/55 (92.7%)	24/30 (80%)	526 (87%)	< 0.001

Tabla 3. Nivel socioeconómico de las unidades familiares de Cubal. [∞]IH: Índice de hacinamiento: número de personas en la vivienda/cuartos en la vivienda. Estudios: nivel de estudios del jefe de familia. Ocupación: tipo de trabajo del jefe de familia. Posesión de luz eléctrica, suministro de agua canalizada y ausencia de saneamiento básico en la vivienda. Techo, paredes y suelo de la vivienda. Procesado de la basura en la calle: lugar del procesado de la basura por la unidad familiar. Accesibilidad a CS 24: tener acceso durante 24 horas a CS por parte de la unidad familiar. CS*: centro de Salud. *p-value*: realizado entre los 11 barrios de Cubal

Factores ambientales de malaria en la vivienda y peri-vivienda.

El 70.2 % (n=424) de los entrevistados afirmaron reunirse al aire libre en horas clave para la transmisión de la malaria. La mitad de los encuestados tenían criaderos de mosquitos y maleza a menos de 50 metros de la vivienda. Los resultados detallados se muestran en la Tabla 4.

	Hamavoko-Kasseke (N=61)	Bairro 15, Bairro Novo- Marco (N=88)	Calomanga(N=33)	Camunda(N=32)	Cristo Rei-Cristo Rei Benfica (N=53)	Estege,Vila de Cubal,AS 200-Bairro 80 (N=101)	Kalohala-Ngola(N=59)	Kassiva-Tchimbassi (N=61)	Passagem (N=31)	Sagrada-Assunção (N=55)	Tinguita/Ceramica (N=30)	Total (N=604)	p-value ^b
Reunión en comunidad	49/61 (80.3%)	68/88 (77.2%)	15/33 (45.5%)	30/32 (93.7%)	41/53 (77.3%)	75/101 (74.25%)	42/59 (71.1%)	31/61 (50.8%)	16/31 (51.6%)	40/55 (72.7%)	17/30 (56.6%)	424 (70.2%)	< 0.001
Criaderos de mosquitos <50m	40/61 (65.5%)	65/88 (73.8%)	11/33 (33.3%)	0	16/53 (30.1%)	40/101 (39.6%)	36/59 (61%)	47/61 (77%)	9/31 (29%)	20/55 (36.3%)	19/30 (63.3%)	303 (50.1%)	< 0.001
Agua estancada <50m	13/61 (21.3%)	6/88 (6.81%)	7/33 (21.2%)	0	0	8/101 (7.9%)	8/59 (13.5%)	4/61 (6.5%)	1/31 (3.2%)	0	5/30 (15.1%)	52 (8.6%)	< 0.001
Animales <50m	8/61 (13.1%)	13/88 (14.7%)	1/33 (3%)	0	14/53 (26.4%)	12/101(11 .8%)	17/59 (28.8%)	22/61 (36%)	2/31 (6.4%)	15/55 (27.2%)	0	104 (66.4%)	< 0.001
Maleza <50m	35/61 (57.3%)	73/88 (82.9%)	11/33 (33.3%)	4/32 (12.5%)	16/53 (30.1%)	41/101 (40.5%)	31/59 (52.5%)	46/61 (75.4%)	7/31 (22.5%)	25/55 (45.4%)	19/30 (63.3%)	308 (60%)	< 0.001

Tabla 4. Factores ambientales de malaria en la vivienda y peri-vivienda de las unidades familiares de Cubal. Reunión en comunidad: realización de reuniones pro los miembros de la unidad familiar al atardecer. Presencia de criaderos de mosquitos, agua estancada, animales y maleza a menos de 50 metros de la vivienda. *p-value*: realizado entre los 11 barrios de Cubal.

Conocimientos de malaria

El 84.6% (n=511) de los entrevistados consideraban la malaria como un problema de salud para su familia, pero solo el 55.8% (n=340) y el 58.6% (n=354) poseían conocimientos sobre la transmisibilidad de la malaria y reconocían el mosquitero como medida preventiva para dicha enfermedad, respectivamente. Se muestran los resultados detallados en la Tabla 5.

	Hamavoko-Kasseke (N=61)	Bairro 15, Bairro Novo- Marco (N=88)	Calomanga (N=33)	Camunda (N=32)	Cristo Rei-Cristo Rei Benfica (N=53)	Estege,Vila de Cubal,AS 200- Bairro 80 (N=101)	Kalohala-Ngola (N=59)	Kassiva-Tchimbassi (N=61)	Passagem (N=31)	Sagrada-Assunção (N=55)	Tinguita/Ceramica (N=30)	Total (N=604)	p-value ^b
Percepción: malaria como problema de salud	54/61 (88.5%)	70/88 (79.5%)	29/33 (87.8%)	28/32 (87.5%)	39/53 (73.5%)	89/101 (88.1%)	55/59 (93.2%)	51/61 (83.6%)	27/31 (87%)	44/55 (80%)	25/30 (83.3%)	511 (84.6%)	0.489
Diagnóstico en CS*	54/61 (88.5%)	83/88 (94.3%)	30/33 (90.9%)	25/32 (78.1%)	46/53 (86.7%)	91/101 (90%)	52/59 (88.1%)	47/61 (77%)	27/31 (87%)	50/55 (90.9%)	25/30 (83.3%)	530 (87.7%)	0.181
Cumplimiento del tratamiento	60/61 (98.3%)	84/88 (95.4%)	29/33 (87.8%)	32/32 (100%)	52/53 (98.1%)	100/101 (99%)	58/59 (98.3%)	55/61 (90.1%)	31/31 (100%)	53/55 (96.3%)	26/30 (86.6%)	580 (96%)	0.006
Obtención tratamiento en Farmacia Oficial	57/61 (93.4%)	69/88 (78.4%)	20/33 (60.6%)	31/32 (96.8%)	49/53 (92.4%)	98/101 (97%)	55/59 (93.2%)	42/61 (68.8%)	28/31 (90.3%)	52/55 (94.5%)	22/30 (73.3%)	523 (86.5%)	< 0.001
Transmisión de malaria[¥]	42/61 (68.8%)	33/88 (37.5%)	9/33 (27.2%)	19/32 (59.3%)	35/53 (66%)	78/101 (77.2%)	40/59 (67.7%)	25/61 (40.9%)	17/31 (54.8%)	33/55 (60%)	9/30 (27.7%)	340 (56.2%)	< 0.001
Síntomas de malaria[≈]													< 0.001
Fiebre	53/61 (86.8%)	63/88 (71.5%)	26/33 (78.7%)	23/32 (71.8%)	47/53 (88.6%)	77/101 (76.2%)	47/59 (79.6%)	44/61 (72.1%)	27/31 (87%)	43/55 (78.1%)	19/30 (63.3%)	469 (77.6%)	
Otras	5/61 (8.1%)	4/88 (4.5%)	0	7/32 (21.8%)	0	14/101 (13.8%)	5/59 (8.4%)	3/61 (4.9%)	0	3/55 (5.8%)	0	41 (6.7%)	
Incorrectas/ NS	4/61 (6.5%)	21/88 (23.8%)	7/33 (21.2%)	1/32 (3.1%)	6/53 (11.3%)	10/101 (9.6%)	7/59 (11.8%)	14/61 (22.9%)	4/31 (12.9%)	9/55 (17.6%)	10/30 (33.3%)	93 (15.3%)	
Prevención de malaria[@]													< 0.001
Mosquitero	42/61 (68.8%)	48/88 (54.5%)	12/33 (36.3%)	17/32 (53.1%)	33/53 (62.2%)	68/101 (67.3%)	35/59 (59.3%)	27/61 (44.2%)	20/31 (64.5%)	37/55 (67.2%)	10/30 (33.3%)	354 (58.6%)	
Otras	8/61 (13.1%)	7/88 (7.9%)	5/33 (15.1%)	10/32 (31.2%)	6/53 (11.3%)	18/101 (17.8%)	7/59 (11.8%)	5/61 (8.1%)	6/31 (19.3%)	4/55 (7.2%)	2/30 (6.6%)	78 (12.9%)	
Incorrecta/NS	11/61 (18%)	33/88 (37.5%)	16/33 (48.4%)	6/32 (18.7%)	9/53 (16.9%)	16/101 (15.8%)	16/59 (27.1%)	29/61 (35.8%)	5/31 (16.1%)	14/55 (25.4%)	17/30 (56.6%)	172 (28.4%)	
MS: educación	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tabla 5. Conocimientos de malaria de las unidades familiares de Cubal, por barrios. CS: centro de Salud.FO: Farmacia Oficial. ¥: Conocimiento correcto de la transmisión de la malaria (picadura de mosquito). ≈: Conocimiento de la sintomatología de la malaria. NS: No sabe (desconoce la respuesta). @: Conocimiento de las medidas preventivas de la malaria.MS educación: Ministerio de Salud ha realizado educación sobre malaria a la población. p-value: realizado entre los 11 barrios de Cubal.

Medidas preventivas de malaria

La mayoría de las familias, 70.4% (n=425), poseen mosquiteros, pero solo en el 46.4% referían que todos los miembros de la familia habían dormido debajo la noche anterior. Las instituciones gubernamentales no habían distribuido medidas preventivas antimaláricas entre la población, según los entrevistados. Los resultados detallados se muestran en la Tabla 6.

	Hamavoko-Kasseke (N=61)	Bairro 15, Bairro Novo- Marco (N=88)	Calomanga (N=33)	Camunda (N=32)	Cristo Rei-Cristo Rei Benfica (N=53)	Estege,Vila de Cubal,AS 200-Bairro 80 (N=101)	Kalohala-Ngola (N=59)	Kassiva-Tchimbassi (N=61)	Passagem (N=31)	Sagrada-Assunção (N=55)	Tinguita/Ceramica (N=30)	Total (N=604)	p-value ^a
Cuidado de criaderos	9/61 (14.7%)	28/88 (31.8%)	9/33 (27.7%)	11/32 (34.3%)	12/53 (22.6%)	19/101 (18.8%)	10/59 (16.9%)	23/61 (37.7%)	13/31 (41.9%)	9/55 (16.3%)	13/30 (43.3%)	156 (25.8%)	< 0.001
Posesión de Mosquiteros	43/61 (70.4%)	59/88 (67%)	26/33 (78.7%)	21/32 (65.6%)	42/53 (79.2%)	71/101 (70.2%)	39/59 (66.1%)	44/61 (72.1%)	19/31 (61.2%)	38/55 (69%)	23/30 (76.6%)	425 8 (70.4%)	0.7782
2-3 Mosquiteros en la Unidad familiar	20/61 (33,3%)	31/88 (36%)	14/33 (42,4%)	7/32 (22,6%)	21/53 (40,4%)	37/101 (36,6%)	25/59 (43,1%)	26/61 (42,6%)	13/31 (41,9%)	24/55 (43,6%)	13/30 (43,3%)	231 (38.2%)	0,285
Uso del Mosquitero:													0.019
Nadie	1/61 (1.6%)	1/88 (1.1%)	3/33 (9%)	2/32 (6.2%)	0	2/101 (1.9%)	2/59 (3.3%)	5/61 (8.1%)	0	0	2/30 (6.6%)	18 (2.9%)	
Jefe	0	0	1/33 (3%)	0	0	0	0	1/61 (1.6%)	0	0	0	2 (0.3%)	
< 5años	3/61 (4.9%)	6/88 (6.8%)	6/33 (18.1%)	2/32 (6.2%)	4/53 (7.5%)	8/101 (7.9%)	3/59 (5%)	5/ 61 (8.1%)	1/31 3.2(%)	2/55 (3.6%)	0	40 (6.6%)	
Algunos	2/61 (3.2%)	11/88 (12.5%)	3/33 (9%)	4/32 (12.5%)	6/53 (11.3%)	7/101 (6.9%)	1/59 (1.8%)	11/61 (18%)	0	4/55 (7.2%)	1/30 (3.3%)	50 (8.2%)	
Todos	3/61 (4.9%)	37/88 (42%)	11/33 (33.3%)	12/32 (37.5%)	27/53 (50.9%)	50/101 (49.5%)	26/59 (44%)	22/61 (36%)	18/31 (58%)	27/55 (49%)	19/30 (63.3%)	280 (46.3%)	
Ventanas con red mosquitera	2/61 (3.2%)	3/88 (3.4%)	0	1/32 (3.1%)	7/53 (13.2%)	21/101 (20.7%)	17/59 (28.8%)	1/61 (1.6%)	5/31 (16.1%)	3/55 (5.4%)	1/30 (3.3%)	61 (10%)	< 0.001
IRS^o	0	0	0	0	0	1/101 (0.9%)	0	1/61 (1.6%)	0	0	1/30 (3.3%)	3(0.5%)	0.527
Pulverización exterior	2/61 (3.2%)	0	0	0	0	7/101 (6.9%)	0	5/61 (8.1%)	0	0	1/30 (3.3 %)	15 (2.4%)	0.004
MS: medidas preventivas	0	0	0	0	0	0	0	2/61 (3.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0.058

Tabla 6. Medidas preventivas antimaláricas de las unidades familiares de Cubal, por barrios. ^oInoor Residual Spraying (IRS).MS medidas preventivas: Ministerio de Sanidad ha distribuido medidas preventivas antimaláricas entre la población. *p-value*: realizado entre los 11 barrios de Cubal

Como se observa en la Tabla 7 tener una puntuación baja en la utilización de medidas preventivas por la unidad familiar no varía entre los diferentes barrios en cambio un nivel socioeconómico bajo, el nivel bajo de los conocimientos de malaria y la presencia de un alto nivel de factores ambientales de malaria en la vivienda y peri-vivienda, sí que presenta variaciones significativas entre los diferentes barrios de Cubal.

	Hamavoko-Kasseke (N=61)	Bairro 15, Bairro Novo-Marco (N=88)	Calomanga (N=33)	Camunda (N=32)	Cristo Rei-Cristo Rei Benfica (N=53)	Estege, Vila de Cubal, AS 200-Bairro 80 (N=101)	Kalohala-Ngola (N=59)	Kassiva-Tchimbassi (N=61)	Passagem (N=31)	Sagrada-Assunção (N=55)	Tinguita/Ceramica (N=30)	p-Value
Bloque Nivel socioeconómico: Nivel bajo	26 42.6%	47 53.4%	19 57.6%	5 15.6%	18 34%	13 12.9%	15 25.4%	46 75.4%	12 38.4%	32 58.2%	22 73.3%	0.000
Bloque Factores ambientales vivienda y peri-vivienda: Nivel alto	33 54.1%	53 60.2%	8 24.2%	0	16 30.2%	33 32.7%	28 45.7%	31 50.8%	5 16.1%	16 29.1%	17 56.7%	0.000
Bloque Conocimientos de malaria: Nivel Bajo	12 19.7%	38 43.2%	22 66.7%	8 25%	15 28.3%	17 18.6%	16 27.1%	27 44.3%	7 22.6%	13 23.6%	22 73.3%	0.000
Bloque Utilización de Medidas preventivas: Nivel bajo	22 36.1%	31 35.2%	10 30.3%	12 37.5%	12 22.6%	32 31.7%	25 42.4%	20 38.7%	12 38.7%	19 34.5%	7 23.3%	0.674

Tabla 7. Distribución de los indicadores de peor situación según los bloques del cuestionario CAP, por barrio de Cubal. Distribución de los indicadores según los bloques del cuestionario CAP, expresados mediante la proporción de agregados que presentaron una peor situación (tercil inferior). En bloques de nivel socioeconómico, conocimientos de malaria y medidas preventivas corresponde con el nivel bajo de puntuación. En el nivel de factores ambientales vivienda y peri-vivienda corresponde con el nivel alto de puntuación.

Al realizar el análisis bivariado de las variables individuales del estudio multinivel, el nivel de estudios y la ocupación del jefe de familia, la presencia de animales a menos de 50 metros de la vivienda, el bloque de factores ambientales de malaria en la vivienda y peri-vivienda y el bloque de conocimientos de malaria por la unidad familiar mostraron una asociación con la infección de malaria ($p < 0.20$). En el análisis multivariado se introdujeron las variables comunitarias, excluyéndose la ausencia de luz eléctrica en la vivienda, procesamiento de basura en la calle y material del suelo de la vivienda de tierra/palma por mostrar colinealidad, junto con las variables individuales estadísticamente significativas en el análisis bivariado, observándose que únicamente la ausencia saneamiento básico y la presencia de maleza a menos de 50 de la vivienda, mostraron una asociación con la infección de malaria [OR 1.91(95%CI:1.30-2.82); OR 2.51 (95%CI: 1.42-4.44)]. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

En el análisis bivariado del estudio ecológico se observa que las variables comunitarias (suministro de agua no canalizada, ausencia de luz eléctrica, ausencia de saneamiento básico, ubicación exterior del sanitario y de la cocina, procesamiento de la basura en la calle, presencia de maleza a menos de 50m de la vivienda y presencia del suelo de tierra o palma en la vivienda) muestran correlación con la variable dependiente, la tasa de incidencia de malaria en los años 2014 al 2016 en el municipio de Cubal, pero una correlación débil (C. Pearson < 0.5). Solo la presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda presentó una correlación moderada (C. Pearson de 0.510). La ausencia de luz eléctrica y el suelo de tierra o palma en la vivienda no se introdujeron en el modelo final debido a la multicolinealidad con el resto de las variables. Al realizar la regresión lineal múltiple ajustada se observa que las variables: suministro de agua no canalizada ($\beta = 0.018$), ausencia de saneamiento básico ($\beta = -0.034$), ubicación exterior del sanitario ($\beta = 0.042$) y de la cocina ($\beta = -0.022$) y presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda ($\beta = 0.072$) se mantuvieron asociadas a la tasa de incidencia de malaria. Este modelo presentó un coeficiente de determinación (R^2) de 0.401 ($R^2 = 40.1\%$), correlación baja.

En los gráficos de dispersión que correlacionan la tasa de incidencia de malaria por barrios con la ausencia de saneamiento básico y presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda, (Figura 16 y 17) se puede observar como el barrio de Hamavoko-kasseke se encuentra distante de la recta de regresión con un valor de residuo mayor que el presentado por el resto de barrios, siendo de 5.95 y 5.04, respectivamente cuando el residuo esperado para estas dos variables , ausencia de saneamiento básico y presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda, con respecto a la tasa de incidencia de malaria en el barrio de Hamavoko-kasseke sería de 3.7 y 4.66, respectivamente

	Análisis bivariado			Análisis multivariado	
	Infección por Malaria (N=393)	Ausencia Infección por Malaria(N=209)	p-value	OR (IC95%)	p-value
Sexo			0.832	No aplicable	
Hombre	88(64.2%)	49 (35.8%)			
Mujer	300(65.2%)	160(34.8%)			
Edad			0.601	No aplicable	
<18 años	8(53.3%)	7(46.7%)			
18-40 años	223(65.8%)	116(34.2%)			
>40años	159(66%)	82(34%)			
Estudios			0.030	0.94(0.63-1.40)	0.772
Sin estudios	87(73.7%)	31(26.3%)			
N. Primario o Secundario	251(61.7%)	156(38.3%)			
Estudio Superior	49(71%)	20(29%)			
Nº Habitaciones/vivienda			0.237	No aplicable	
0-1	159(62.6%)	95(37.4%)			
≥ 2	234(67.2%)	114(32.8%)			
Trabajo			0.178	1.07(0.78-1.46)	0.655
Desempleado	101(64.3%)	56(35.7%)			
No cualificado	218(68.1%)	102(31.9%)			
Cualificado	73(58.9%)	51(41.1%)			
Uso de mosquiteras			0.894	No aplicable	
Todos usan	181(64.6%)	99(35.4%)			
Algunos/Nadie usa	97(66.9%)	48(33.1%)			
No tienen	62(35%)	115(65%)			
Presencia de animales			0.047	1.57(0.95-2.61)	0.075
No / >50m de vivienda	214(60.8%)	138(39.2%)			
≤ 50m	29(28.4%)	73(71.6%)			
Nivel Socioeconómico			0.225	No aplicable	
Bajo	173 (68.1%)	81(38.8%)			
Intermedio	102 (25.7%)	51 (24.9%)			
Alto	118 (30.3%)	77 (36.4%)			
Conocimientos de malaria			0.050	1.35(0.96-2.52)	0.098
Bajo	136(69.7%)	59(30.3%)			
Intermedio	130(59.1%)	90(40.9%)			
Alto	127(67.9%)	60(32.1%)			
Factores ambientales			0.082	1.05(0.71-1.44)	0.635
Bajo	157(60.6%)	102(39.4%)			
Intermedio	69(65.7%)	36(34.3%)			
Alto	167(70.2%)	71(29.8%)			
Medidas preventivas			0.784	No aplicable	
Bajo	128(64%)	72(36%)			
Medio	72(35.3%)	132(64.7%)			
Alto	165(32.8%)	133(67.2%)			
Ausencia de saneamiento básico	100(26.5%)	41 (20.3%)	0.100	1.91(1.30-2.82)	0.001
Ubicación exterior del sanitario	322 (84.7%)	156 (76.8%)	0.018	0.94(0.52-1.69)	0.857
Ubicación exterior de la cocina	133 (34.5%)	58 (28.3%)=	0.122	1.38(0.77-2.44)	0.270
Suministro de agua no canalizada	155 (39.7%)	85 (41.5%)	0.17	1.01(0.57-1.79)	0.960
Maleza <50m de la vivienda	220 (56.7%)	90 (44.1%)	0.004	2.51(1.42-4.44)	0.001
Ausencia de luz eléctrica	251 (64.4%)	142 (68.9%)	0.262	No aplicable (colinealidad)	
Procesado de basura en la calle	253 (64.9%)	113 (54.3%)	0.012	No aplicable(colinealidad)	
Suelo de tierra/palma	152 (41%)	69 (35.9%)	0.228	No aplicable(colinealidad)	

Tabla 8. Análisis bivariado y multivariado de variables comunitarias (rojo) e individuales (verde) del estudio multinivel.

	Coeficiente de correlación	IC 95%		<i>p-value</i>
		Límite inferior	Límite superior	
Suministro de agua no canalizada	0,311	0.0008	0.28	<i>0.001</i>
Ausencia de luz eléctrica	0.314			
Ausencia de saneamiento básico	0.214	-0.046	-0.022	<i>0.000</i>
Ubicación exterior del sanitario	0.395	0.031	0.053	<i>0.000</i>
Ubicación exterior de la cocina	0.0226	0.038	-0.007	<i>0.004</i>
Procesamiento de basura en la calle	0.222			
Presencia de Maleza ≤50m	0.510	0.063	0.081	<i>0.000</i>
Material del suelo de tierra/palma	0.385			

Tabla 9. Análisis multivariado del estudio ecológico. $R^2= 40,1\%$; IC (95%): Intervalo de Confianza del 95%del estudio ecológico.

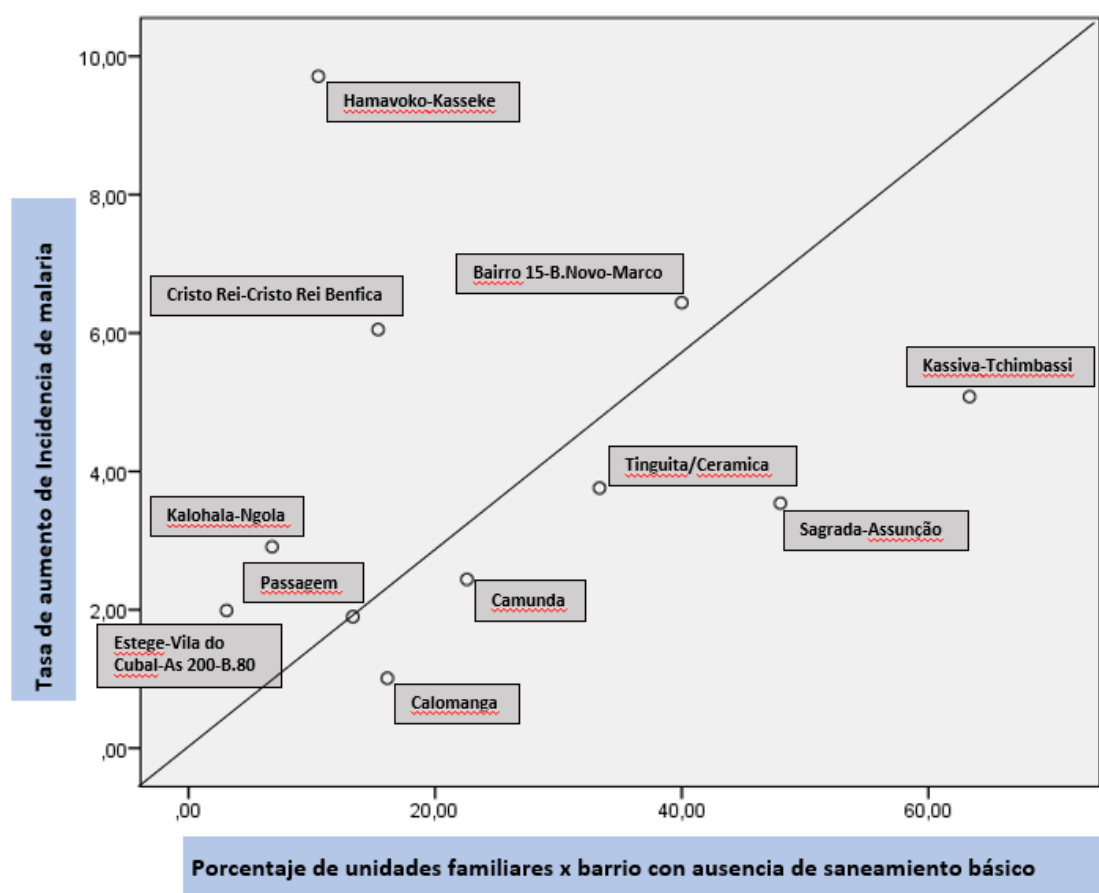


Figura 16. Correlación entre las tasas de incremento de incidencia del paludismo (incidencia del 2014-incidencia 2016/incidencia del 2014) por barrios y porcentaje de unidades familiares con ausencia de saneamiento básico en los diferentes barrios de Cuba, mostrada como una línea de regresión (línea continua).

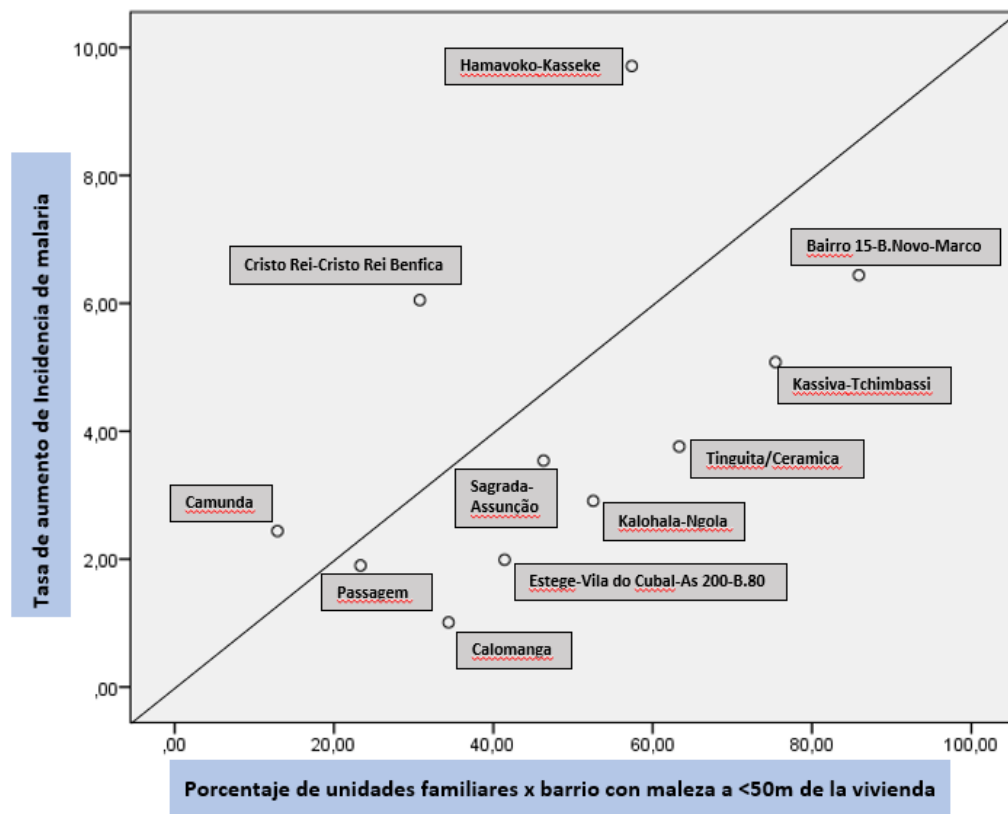


Figura 17. Correlación entre las tasas de incremento de incidencia del paludismo (incidencia del 2014-incidencia 2016/incidencia del 2014) por barrios y porcentaje de unidades familiares con presencia de maleza a menos de 50metros de la vivienda en los diferentes barrios de Cubal, mostrada como una línea de regresión (línea continua).

6 DISCUSIÓN

Se han realizado dos trabajos, constituyendo la presente tesis, que muestran un aumento de la tasa de incidencia de malaria del 2014 al 2016 en el municipio de Cubal, con una distribución heterogénea de la misma entre los diferentes barrios de dicho municipio, existiendo una concentración de casos en el barrio de Hamavoko-Kasseke. Cinco factores comunitarios, la ubicación exterior de la cocina y del sanitario, el suministro de agua no canalizada y la ausencia de saneamiento básico en la vivienda junto con la presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda, presentaron asociación con el aumento de malaria en Cubal pero ninguno de los factores estudiados consiguió explicar la distribución heterogénea de la incidencia de la malaria entre los once barrios del municipio.

Según el Informe Mundial sobre Malaria del 2017, la incidencia global de dicha infección disminuyó un 20 % en la Región África entre 2010 y 2016; sin embargo, entre 2014 y 2016, algunos países africanos presentaron un aumento. Dicho aumento fue atribuido a una disminución del apoyo económico a la lucha contra la malaria, a la presencia de conflictos humanitarios en las zonas endémicas de malaria y presencia de patrones climáticos anómalos que favorecen la aparición y extensión de mosquitos *Anopheles* resistentes a insecticidas y *Plasmodium* resistentes a fármacos antimaláricos⁹⁷. Los resultados de la presente tesis confirman dicho aumento en la incidencia de malaria en un municipio de la meseta central de Angola, concretamente en Cubal, dónde se observa una tasa de incidencia de malaria que pasa del 2.27 casos por 1000 habitantes en 2014, a 10.73 y 12.40, en 2015 y 2016, respectivamente.

Además, en Cubal también se pudo observar cómo existe una variación espacial significativa en el aumento de la tasa de incidencia de malaria, con barrios como Hamavoko-Kasseke con una tasa de incremento de malaria significativamente más alta (9.71 casos por 1000 habitantes) en comparación a otros barrios como Passagem (1.90 casos por 1000 habitantes). Esta variabilidad es similar a la observada en ciudades como

Dande o Kampala, donde también existen áreas hiperendémicas dentro municipios mesoendémicos estables en la transmisibilidad de la malaria. En dichas ciudades se observó que múltiples factores influyen en la compleja epidemiología de la malaria, permitiendo distribuciones heterogéneas de malaria dentro del mismo municipio^{98,99}.

Cabe mencionar entre los resultados del primer trabajo que la mitad de los diagnósticos de malaria fueron realizados por PDR (50.6%), similar a los datos reportados por PNCM y el WMR 2016, pero por debajo de los referidos en Huambo y Uige, donde fueron del 80%^{83,100,101}. En relación al tratamiento, el 89% de nuestros pacientes fueron tratados con un antimalárico endovenoso cuando solo un 25% cumplían algún criterio de malaria complicada según las directrices de tratamiento de la malaria de la OMS (ref). Ambos resultados pueden ser el reflejo de las deficientes condiciones sanitarias de las zonas rurales de algunos países africanos. En estos países, pese a intentar seguir los protocolos sobre malaria vigentes, la realidad de los sistemas de salud se impone a las recomendaciones oficiales. Esto hace que el diagnóstico microbiológico de malaria se suele realizar mediante PDR, considerar una malaria complicada se hace por juicio clínico y en lo que respecta al tratamiento, la falta de acceso a tratamientos antimaláricos orales hace que en muchas ocasiones el único tratamiento antimalárico disponible sea el endovenoso, ya que es el que suministra a través del programa nacional.

Salvador et al., en su estudio realizado en Cubal en 2009, destacaron que dicho municipio, tradicionalmente considerado mesoendémico estable, podría tener una transmisión de malaria estacional^{86,87}. En el presente trabajo se vuelven a constatar dichos hallazgos, observándose también una distribución estacional de la malaria con picos marcados al inicio y al final de la época de lluvias para posteriormente, en la época seca, observarse una disminución de la tasa de incidencia de malaria. También cabe destacar una mayor afectación de malaria en menores de 5 años (52%). Con estos datos, y apoyados en los resultados de Salvador et al, cabría considerar el municipio de Cubal como una zona de transmisibilidad estacional de malaria. Según las recomendaciones de la OMS, considerar una zona como de transmisión estacional de malaria conlleva la implementación de estrategias preventivas de malaria, no instauradas actualmente en la zona, como la

quimioprofilaxis estacional en menores de seis años. Si además se tiene en cuenta el aumento de la tasa de incidencia en el municipio también cabría considerar la zona candidata a la administración de las vacunas antimaláricas aprobadas actualmente por la OMS^{102, 103,74}.

Una vez identificado un aumento de la tasa de incidencia de malaria en Cubal, con áreas hiperendémicas dentro del municipio, se empleó un cuestionario tipo CAP para identificar posibles factores relacionados con dicho aumento y con la variabilidad del mismo, constituyendo así el segundo trabajo de la presente tesis.

En el segundo trabajo se realizó un estudio multinivel tomando como variable dependiente la infección de malaria y un estudio ecológico, con la tasa de incidencia de malaria por barrio como variable dependiente del análisis. En ambos análisis se observaron dos factores comunitarios, la ausencia de saneamiento básico en la unidad familiar y la presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda, como factores asociados al aumento de malaria en el municipio de Cubal. En el estudio ecológico, además de los factores mencionados anteriormente, tres factores más presentaron relación con el aumento de incidencia de malaria en Cubal, el suministro de agua no canalizada junto con la ubicación exterior del sanitario y de la cocina en la vivienda. Cabe destacar que en ambos análisis ningún factor individual estudiado mostró relación con el aumento de malaria en el municipio de Cubal.

Estos cinco factores comunitarios que se han relacionado con el aumento de la incidencia de malaria en nuestro estudio se encuentran todos ellos vinculados con la malaria compartiendo una estrecha relación con el saneamiento ambiental y la higiene general de la “vivienda malárica” y el entorno peri-vivienda¹⁰⁴.

El suministro de agua a la unidad familiar mediante sistemas sin tuberías facilita su filtración y con ello, se favorece la creación de pequeños acúmulos de agua, localizados alrededor de la vivienda. La creación de estos pequeños acúmulos de agua, como se demuestra en Etiopia, Tanzania o Kenia, son hábitats favorables para la reproducción de larvas de mosquitos, observándose una mayor prevalencia malaria y mayor presencia de larvas de mosquitos en viviendas cuyo suministro de agua proviene de fuentes no canalizadas^{105,106,107,108,109}.

Estudios, como el realizado por Tedros A. et al en Etiopia o el realizado en Kenia por Ernst KC et al, muestran como la ubicación exterior de la cocina se encuentra asociada a la presencia de malaria en la vivienda. Estos estudios concluyen que la ubicación interior de la cocina presenta protección frente a la infección por malaria por dos motivos, por la reducción del tiempo de exposición a la picada del mosquito en las horas de máxima inoculación y porque se ha comprobado que el humo y olor desprendido de la cocción de alimentos sirve como repelente de mosquitos, siendo por tanto un factor protector de malaria^{110,111}.

Cuatro de los cinco factores relacionados con la malaria en nuestro estudio, la ubicación exterior del cuarto de aseo o de la cocina, la ausencia de canalización del agua y de saneamiento básico en la vivienda, son factores que podrían englobarse en el nivel de pobreza que presenta la unidad familiar. El *proxy* de pobreza se ha relacionado ampliamente con la malaria. Las condiciones familiares que definen la pobreza crean habitats favorables para el desarrollo, multiplicación y perpetuación del *anopheles*. Modificar estos factores comunitarios, relacionados con la vivienda y el comportamiento humano, puede ser la clave de las estrategias de control de vectores de la malaria en la zona^{112,113,114}.

Otro de los factores ambientales relacionados de manera consistente tanto en el estudio multinivel como en el ecológico es la presencia de maleza a menos de 50 m de la vivienda. Existen múltiples especies de *anopheles* capaces de transmitir la malaria y esta capacidad

depende de varios factores ambientales. La temperatura ambiental se relaciona con la velocidad de reproducción del *plasmodium* en el interior del *anopheles*, la densidad de *anopheles* y finalmente el tipo y la presencia de vegetación que favorece su perpetuación en el ambiente. Teniendo en cuenta estos factores, la OMS recomienda, dentro de sus medidas preventivas de control larvario, la limpieza de toda vegetación baja peri-vivienda. Por lo tanto, no es de extrañar que en nuestro estudio la presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda mostrase relación con la infección de malaria y el aumento de la tasa de incidencia de malaria en Cubal^{90,115}.

A destacar en el segundo trabajo que ni la presencia de un bajo nivel socioeconómico por la unidad familiar, ni la presencia de peores factores ambientales de malaria en la vivienda ni peri-vivienda, ni los bajos conocimientos de malaria o la escasa utilización de medidas preventivas por la familia, tienen asociación con malaria. Este hallazgo resulta llamativo ya que existe evidencia de que estos factores se encuentran relacionados con la infección por malaria. Posiblemente el hecho de que aproximadamente la mitad (45%) de las unidades familiares están consideradas como de bajo nivel socioeconómico y con una mayor presencia de peores factores ambientales de malaria y que además todos los barrios tengan más del 20% de las unidades familiares con bajos conocimientos de malaria y con baja utilización de las medidas preventivas antimaláricas, hace destacar las desfavorables condiciones globales de la población de Cubal, por lo que conseguir demostrar cualquier tipo de asociación, sea complicado.

La relación entre el nivel socioeconómico familiar y la malaria es difícil de medir y demostrar ya que ni los ítems definitorios del nivel socioeconómico familiar ni el método de medición de malaria se encuentran establecidos. Existen trabajos que no muestran relación entre el nivel socioeconómico familiar y malaria, como el realizado en Ghana¹¹⁶, donde la malaria fue definida por autodeterminación del propio entrevistado. En contraposición, otros trabajos como el realizado en Tanzania muestran que la malaria conlleva un aumento de pobreza para la familia y la pobreza conlleva intrínsecamente unos factores socioambientales que favorecen la infección por malaria en la familia¹¹⁷. Esta discrepancia

entre los estudios puede estar relacionada con la diferente metodología de definición de malaria, siendo posible la presencia de un sesgo en la autodeterminación de malaria, una menor manifestación de enfermedad en poblaciones más empobrecidas¹¹⁸. Njau et al. concluyen que familias con bajo nivel socioeconómico tienen mayor probabilidad de parasitemias positivas no notificadas¹¹⁹. Son escasos los estudios, que, como el nuestro, reportan la medición de malaria, tanto por autodeterminación de infección de malaria como por parasitemia, y también son escasos los estudios que realicen un análisis de factores comunitarios asociados a malaria mediante estudios ecológicos o estudios multinivel.

Una de las utilidades más importantes de los cuestionarios tipo CAP sobre malaria es la obtención de información sobre los conocimientos veraces y las creencias que la comunidad pueda tener sobre la malaria y así poder entender las prácticas que la comunidad hace para protegerse contra dicha infección. Para que las medidas preventivas antimaláricas sean exitosas, éstas deben ser aceptadas por la comunidad y para ello, la comunidad debe tener conocimientos sobre malaria. El 55.8% de nuestros entrevistados muestran unos conocimientos medios y altos de malaria, datos muy inferiores a los observados en países vecinos, como Sudáfrica y Swaziland, con un 99% y un 93.1%, respectivamente. Es ambos países la educación sobre malaria forma parte de la intervención gubernamental de control de vectores, hecho ausente en Cubal, donde todos los entrevistados indicaron que el Ministerio de Salud no había realizado educación sobre malaria a la población, no siendo una de las medidas preventivas gubernamentales de control de malaria en Angola¹²⁰¹²¹. En contraposición, el PNCM de Angola si tiene entre sus medidas antimaláricas, el reparto gratuito y universal de mosquiteros⁸³. Esto explicaría que el 70.4% de los hogares afirmaran poseer uno en contraste al 2% de Sudáfrica, donde dicha medida no se encuentra dentro de las medidas gubernamentales antimaláricas¹¹⁵. Pero como comentó Lyndsay et al., poseer un mosquitero no quiere decir que su uso sea correcto¹²². Y esto se demuestra en que solo el 46% de los entrevistados afirmaron su correcta utilización.

De todos los factores que han sido analizados, apenas los ambientales fueron los que se asociaron con malaria, y de éstos la presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda y la ausencia de saneamiento básico en la vivienda fueron los dos factores que de manera consistente mostraron relación tanto con la presencia de infección de malaria como con el aumento de la tasa de incidencia de malaria en Cubal. Al intentar ver la distribución de estos factores por barrios, en concreto en el de Hamavoko-Kasseke, que fue el que presentó una mayor tasa de incidencia entre los años 2014 a 2016, se observó que únicamente un 57.3% de las unidades familiares tenían presencia de maleza a menos de 50 metros y que tan sólo un 10.3% de las unidades familiares no disponían de saneamiento básico. Además, dicho barrio presenta un valor residual en los gráficos de dispersión para ambas variables del 5.04 y 5.95 siendo el esperado del 4.66 y del 3.75, respectivamente. Esta discrepancia de valores sugiere la existencia de otros factores no analizados que justifique este exceso en la tasa de incidencia.

Como se ha mostrado anteriormente, además de presentar una mayor tasa de incidencia (9.71 casos por 1000 habitantes), este barrio presentó una distribución temporo-estacional atípica de los casos de malaria. En la figura 14, se observa un aumento de la incidencia de casos de paludismo en Hamavoko-Kasseke en julio de 2015, inicio de la estación seca, manteniéndose posteriormente hasta noviembre de 2015, coincidiendo con el característico pico malaria al inicio de la estación húmeda. Estos mismos hallazgos vuelven a estar presentes en 2016 pero ausentes en 2014. El notable aumento de la tasa de incidencia en el barrio de Hamavoko-Kasseke en 2015, junto con la aparición de un patrón estacional que difiere de los demás barrios, apunta a la probable implicación de factores específicos del barrio, factores diferentes a los estudiados en el segundo trabajo. En Hamavoko-Kasseke, existe un estanque de agua, tipo laguna, en el extremo norte del barrio. Esto es relevante dado que la proximidad a acúmulos de agua es un factor de riesgo conocido para la proliferación de criaderos de mosquitos anofelinos, y en consecuencia factor de riesgo para contraer malaria^{99,123}. No obstante, este acúmulo de agua ya existía en 2014 y, por tanto, es poco probable que explique el aumento de la tasa de incidencia malaria en el barrio. Pero podría explicarse por la construcción de una nueva carretera,

que inició su construcción en febrero de 2015 y finalizó en noviembre de 2016. Dicha carretera atraviesa todo el barrio y, de manera crucial, contiene una zanja de unos dos metros de profundidad a ambos lados de la misma, construida para canalizar el agua durante la temporada de lluvias.

Estas zanjas conducen a unos colectores de agua que concentran y drenan el agua, causando filtraciones y un aumento de la capa freática, favoreciendo potencialmente la aparición de criaderos de mosquitos cercanas a zonas con población en riesgo de contraer malaria (Figura 18).



Figura 18. Nueva carretera con zanjas y colectores de agua en barrio el barrio de Hamavoko-Kasseke. En ambas figuras presencia de agua siendo época seca en el momento de la fotografía.

Este hallazgo está en sintonía a los presentados en otros estudios africanos, como en Zambia, donde Pinchoff et al. analizaron cómo la urbanización, la creación de sistemas de irrigación y la construcción de carreteras pueden influir en la reproducción de mosquitos anofelinos, provocando un gran impacto en la incidencia de la malaria, debido a la creación de nuevos criaderos permanentes de mosquitos y permitiendo así, su reproducción permanente durante todo el año^{94,124,122,125}. La realización de un estudio adecuado sobre dicho factor sería determinante para poder implementar las medidas oportunas de control de vectores en el Barrio de Hamavoko-Kasseke, área hiperendémica de malaria dentro del municipio de Cubal.

Identificar los sectores de población más afectados de malaria, detectar posibles factores asociados, proporcionar una respuesta específica para el control de la malaria en un área concreta y evaluar la eficacia de las herramientas instauradas, suponen los retos de los sistemas de vigilancia de malaria nacionales, dentro del marco estratégico de la OMS para el control de la malaria³⁴. Cubal, municipio de la meseta central de Angola, es una zona endémica de malaria y con recursos limitados para la prevención de dicha infección. Al igual que en la mayoría de las ciudades africanas, endémicas de malaria y con recursos limitados, la realización de mapas a pequeña escala de factores de malaria se convierte en una estrategia clave para la optimización de los limitados recursos disponibles si se desea conseguir el control de la Malaria^{99,124,126}.

7 CONCLUSIONES

1. Existe un aumento de la tasa de incidencia de malaria en el municipio de Cubal (Angola) en los años 2015 y 2016, siendo de 10.73 y 12.70, respectivamente, en comparación al 2.27 del 2014.
2. Se observa que Cubal tiene un patrón mesoendémico estacional de transmisión de malaria, diferente al mesoendémico estable en el que dicho municipio se encuentra catalogado actualmente.
3. El aumento de la incidencia de malaria muestra una distribución heterogénea entre los diferentes barrios de Cubal, con áreas hiperendémicas dentro de un municipio considerado mesoendémico estable en malaria, en concreto el barrio de Hamavoko-Kasseke.
4. La ausencia de saneamiento básico en la vivienda, la presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda, la ubicación exterior del sanitario y de la cocina y la ausencia de suministro de agua canalizada a la vivienda, se han asociado con padecer malaria.
5. La ausencia de saneamiento básico en la vivienda y la presencia de maleza a menos de 50 metros de la vivienda se asocia consistentemente además con la tasa de incidencia de malaria
6. No se halló ningún factor individual asociado a la presencia de malaria como las diferencias en la distribución de la tasa de incidencia entre los once barrios del Municipio de Cubal.
7. No existe una correlación entre los factores ambientales descritos que justifique el incremento en la tasa de incidencia de malaria en el barrio de Hamavoko-Kasseke. En cambio, se observa una asociación cronobiológica entre la construcción de una obra civil (una carretera y sus zanjas) y la incidencia de malaria en dicho barrio.

8. La construcción de una carretera con la presencia de colectores de agua fue el único factor con plausibilidad cronobiológica que podría haber proporcionado las condiciones favorables para la aparición de criaderos de mosquitos cerca de zonas habitadas, provocando un exceso de casos, así como un patrón estacional diferente del resto de barrios de Cubal.

7.1 LIMITACIONES

La presente tesis doctoral se compone de dos trabajos, siendo ambos complementarios entre sí y el segundo, continuación del primero.

El primer trabajo presenta varias limitaciones, la principal adherida al propio diseño retrospectivo del estudio. En primer lugar, los datos se obtuvieron mediante la revisión de los registros hospitalarios y las historias clínicas. En cualquier caso, los datos obtenidos representan una situación muy cercana a la real debido a que son los únicos registros existentes en Cubal, teniendo seguridad de ello, ya que el PNCM angoleño ha implantado un sistema de recogida de datos que obliga a todos los centros a enviar informes periódicos cada mes, lo que reduce la tasa de error. En cualquier caso, esto es una limitación inherente al diseño del proyecto. En este primer trabajo, los reactivos empleados para los análisis bioquímicos y hematológicos presentaban interrupciones en su suministro haciendo que el diagnóstico de "malaria complicada" se basase en el juicio clínico.

El segundo trabajo es un estudio transversal, no existiendo una relación temporal estricta entre los resultados del primer trabajo y los del segundo.

Otra limitación presente en ambos trabajos, fue la creación manual de un censo por unidades familiares de los diferentes barrios de Cubal, creación necesaria debido a la ausencia de dichos datos en el único censo angolano hasta la presente fecha y dado que

uno de los criterios de selección del primer trabajo era la confirmación diagnóstica de infección de malaria, se excluyeron del estudio aquellos barrios donde los centros de salud presentes no estaban dotados para poder realizar dichos diagnósticos.

El presente estudio fue realizado en Cubal, área rural de Angola, no pudiéndose generalizar sus resultados a nivel nacional.

8 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

En base a los resultados obtenidos en los dos trabajos que componen la presente tesis doctoral, se puede concluir que hay un aumento de la incidencia de malaria en Cubal asociada a varios factores comunitarios. Teniendo en consideración que los factores comunitarios asociados son modificables, sería posible realizar una intervención en la zona para conseguir el control en la malaria en el municipio.

La incidencia de malaria en Cubal presenta una variación espacial significativa entre los diferentes barrios del municipio, sin claros factores asociados a dicho hallazgo. Sería interesante la realización de más estudios para poder hallar el factor o factores asociados a dicha variabilidad y así conseguir un mayor control de dicha infección en la zona y la optimización de los recursos empelados.

Dados los resultados de nuestro estudio, junto con las recomendaciones de Salvador et al. se deberían de realizar estudios más detallados para poder determinar si Cubal debe considerarse una zona de transmisión estacional, dadas las importantes implicaciones que esta nueva catalogación conllevaría, como la administración de quimioprofilaxis masiva o vacunación antimálarica.

Existe un barrio cuyo aumento de la tasa de incidencia destaca del resto de barrios, Hamavoko-kasseke. Este barrio presenta la peculiaridad de presentar una distribución temporo/estacional atípica que debería de ser estudiada en mayor profundidad, con estudios entomológicos y larvarios en el barrio, intentado conocer la verdadera implicación de la construcción de una obra pública en dicho atípico aumento de malaria en Hamavoko-Kasseke.

9 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ History of human parasitology. Clin Microbiol Rev. 2002 Oct;15(4):595-612. doi: 10.1128/CMR.15.4.595-612.2002. Erratum in: Clin Microbiol Rev. 2003 Jan;16(1):174. PMID: 12364371; PMCID: PMC126866
- ² Joy DA, Feng X, Mu J, Furuya T, Chotivanich K, Krettli AU, et al. Early origin and recent expansion of Plasmodium falciparum. Science. 2003 Apr 11;300(5617):318-21. doi: 10.1126/science.1081449. PMID: 12690197.
- ³ Boualam MA, Pradines B, Drancourt M, Barbieri R. Malaria in Europe: A Historical Perspective. Front Med (Lausanne). 2021 Jun 30;8:691095. doi: 10.3389/fmed.2021.691095. PMID: 34277665; PMCID: PMC8277918.
- ⁴ Collins WE, Jeffery GM. Plasmodium malariae: parasite and disease. Clin Microbiol Rev. 2007 Oct;20(4):579-92. doi: 10.1128/CMR.00027-07. PMID: 17934075; PMCID: PMC2176047.
- ⁵ Smith DC, Sanford LB. Laveran's germ: the reception and use of a medical discovery. Am J Trop Med Hyg. 1985 Jan;34(1):2-20. doi: 10.4269/ajtmh.1985.34.2. PMID: 2578751.
- ⁶ White, N. Plasmodium knowlesi: The Fifth Human Malaria Parasite. Clin. infect. dis.. 2008;46(2):172-173. doi:10.1086/524889.
- ⁷ Brasil P, Zalis MG, de Pina-Costa A, Siqueira AM, Júnior CB, Silva S, et al. Outbreak of human malaria caused by Plasmodium simium in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. Lancet Glob Health. 2017 Oct;5(10):e1038-e1046. doi: 10.1016/S2214-109X (17)30333-9. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28867401.
- ⁸ World Health Organization. World Malaria Report 2023; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023.

⁹ World Health Organization. World Malaria Report 2022; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.

¹⁰ Bannister L, Mitchell G. The ins, outs and roundabouts of malaria. *Trends Parasitol.* 2003 May;19(5):209-13. doi: 10.1016/s1471-4922(03)00086-2. PMID: 12763426.

¹¹ Prudêncio M, Rodriguez A, Mota MM. The silent path to thousands of merozoites: the *Plasmodium* liver stage. *Nat Rev Microbiol.* 2006 Nov;4(11):849-56. doi: 10.1038/nrmicro1529. PMID: 17041632.

¹² Farrar, Hotez, Junghanss, Kang, Lalloo - White. *Manson's Tropical Diseases*. 23rd Edition. Elsevier.

¹³ Matuschewski K. Getting infectious: formation and maturation of *Plasmodium* sporozoites in the *Anopheles* vector. *Cell Microbiol.* 1 de octubre de 2006;8(10):1547-56.

¹⁴ <https://www.bne.es/es/Micrositios/Guias/MalariaGuiaDidactica/resources/docs/MalariaGuiaDidactica.pdf>

¹⁵ Grigg MJ, Snounou G. *Plasmodium simium*: a Brazilian focus of anthroponotic vivax malaria? *Lancet Glob Health.* 2017 Oct;5(10):e961-e962. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30343-1. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28867402.

¹⁶ Ashley EA, White NJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th ed, Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL et al (Eds), McGraw Hill, New York 2018.

¹⁷ Severe malaria. *Trop Med Int Health.* 2014 Sep;19 Suppl 1:7-131. doi: 10.1111/tmi.12313_2. PMID: 25214480.

¹⁸ World Health Organization. Guidelines for malaria, 25 November 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria> (Accessed on November 30, 2022). World Health Organization. Guidelines for malaria. WHO: Geneva 2022. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351995> (Accessed on April 11, 2022).

¹⁹ Hogan B, Eibach D, Krumkamp R, Sarpong N, Dekker D, Kreuels B, et al. Fever Without Source (FWS) Study Group. Malaria Coinfections in Febrile Pediatric Inpatients: A Hospital-Based Study From Ghana. *Clin Infect Dis*. 2018 Jun 1;66(12):1838-1845. doi: 10.1093/cid/cix1120. PMID: 29408951; PMCID: PMC5982794.

²⁰ Dondorp AM, Lee SJ, Faiz MA, Mishra S, Price R, Tjitra E, et al. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15;47(2):151-7. doi: 10.1086/589287. PMID: 18533842.

²¹ Roberts DJ, Casals-Pascual C, Weatherall DJ. The clinical and pathophysiological features of malarial anaemia. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;295:137-67. doi: 10.1007/3-540-29088-5_6. PMID: 16265890.

²² Taylor WRJ, Hanson J, Turner GDH, White NJ, Dondorp AM. Respiratory manifestations of malaria. *Chest*. 2012 Aug;142(2):492-505. doi: 10.1378/chest.11-2655. PMID: 22871759.

²³ <https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>.

²⁴ Lewallen S, Bronzan RN, Beare NA, Harding SP, Molyneux ME, Taylor TE. Using malarial retinopathy to improve the classification of children with cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Nov;102(11):1089-94. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.06.014. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18760435; PMCID: PMC3804549.

²⁵ Beare NA, Taylor TE, Harding SP, Lewallen S, Molyneux ME. Malarial retinopathy: a newly established diagnostic sign in severe malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Nov;75(5):790-7. PMID: 17123967; PMCID: PMC2367432.

²⁶ Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C, Potchen MJ, Milner DA, Muwalo FW, et al. Brain swelling and death in children with cerebral malaria. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1126-37. doi: 10.1056/NEJMoa1400116. PMID: 25785970; PMCID: PMC4450675.

²⁷ Sahuguet J, Poulet A, Bou Ali H, Parola P, Kaphan E. Postmalaria Neurologic Syndrome- Autoimmune Encephalitis With Anti-Voltage-Gated Potassium-Channel Antibodies. *Ann Intern Med.* 2017 Jul 4;167(1):70-71. doi: 10.7326/L16-0651. Epub 2017 May 16. PMID: 28505668.

²⁸ Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria: Guidelines For Clinicians (United States). Part 1: Reporting and Evaluation - Diagnosis. http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html (Accessed on January 04, 2024).

²⁹ United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guides for preparation and staining of blood smears to malaria.

³⁰ Kilian AH, Metzger WG, Mutschelknauss EJ, Kabagambe G, Langi P, Korte R, et al. Reliability of malaria microscopy in epidemiological studies: results of quality control. *Trop Med Int Health.* 2000 Jan;5(1):3-8. doi: 10.1046/j.1365-3156.2000.00509.x. PMID: 10672199.

³¹ Coleman RE, Maneechai N, Rachaphaew N, Kumpitak C, Miller RS, Soyseng V, et al.. Comparison of field and expert laboratory microscopy for active surveillance for asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in western Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 Aug;67(2):141-4. doi: 10.4269/ajtmh.2002.67.141. PMID: 12389937.

³² Murray CK, Gasser RA Jr, Magill AJ, Miller RS. Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Jan;21(1):97-110. doi: 10.1128/CMR.00035-07. PMID: 18202438; PMCID: PMC2223842.

³³ Universal access to malaria diagnostic testing - an operational manual. Geneva: World Health Organization 2011.

³⁴ Directrices de la OMS sobre la malaria - 13 de julio del 2021v0.6published on 13/7/2021. <https://app.magicapp.org/#/guideline/6698>.

35 Maltha J, Gamboa D, Bendezu J, Sanchez L, Cnops L, Gillet P, et al. Rapid diagnostic tests for malaria diagnosis in the Peruvian Amazon: impact of pfhrp2 gene deletions and cross-reactions. PLoS One. 2012;7(8):e43094. doi: 10.1371/journal.pone.0043094. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22952633; PMCID: PMC3429466.

36 World Health Organization. (2017). False-negative RDT results and implications of new reports of *P.falciparum* histidine-rich protein 2/3 gene deletions. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258972>. Licence:CC BY-NC-AS 3.0 IGO

37 Girma S, Cheaveau J, Mohon AN, Marasinghe D, Legese R, Balasingam N, et al. Prevalence and Epidemiological Characteristics of Asymptomatic Malaria Based on Ultrasensitive Diagnostics: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis. 2019 Aug 30;69(6):1003-1010. doi: 10.1093/cid/ciy1005. PMID: 30475992.

38 World Health Organization. (2018). Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8 (2016-2018). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276190>. Licence:CC BY-NC-AS 3.0 IGO

39 moukhuede EB, Andrews L, Milligan P, Berthoud T, Bojang K, Nwakanma D, et al. Low-level malaria infections detected by a sensitive polymerase chain reaction assay and use of this technique in the evaluation of malaria vaccines in an endemic area. Am J Trop Med Hyg. 2007 Mar;76(3):486-93. PMID: 17360872; PMCID: PMC3836239.

40 Proux, S., Suwanarusk, R., Barends, M. et al. Considerations on the use of nucleic acid-based amplification for malaria parasite detection. Malar J 10, 323 (2011). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-323>.

⁴¹ Richard GA Feachem, Allison A Phillips, Jimmie Hwang, Chris Cotter, Benjamin Wielgosz, Brian M Greenwood, et al. Shrinking the malaria map: progress and prospects, The Lancet, Volume 376, Issue 9752, 2010, Pages 1566-1578, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61270-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61270-6). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610612706>).

⁴² Bruno Moonen, Justin M Cohen, Robert W Snow, Laurence Slutsker, Chris Drakeley, David L Smith, et al. Operational strategies to achieve and maintain malaria elimination, *The Lancet*, Volume 376, Issue 9752, 2010, Pages 1592-1603, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61269-X).

⁴³ Mueller I, Slutsker L, Tanner M. Estimating the burden of malaria: the need for improved surveillance. *PLoS Med*. 2011 Dec;8(12):e1001144. doi: 10.1371/journal.pmed.1001144. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22205884; PMCID: PMC3243714.

⁴⁴ Pöschl B, Waneesorn J, Thekiso O, Chutipongvivate S, Karanis P. Comparative diagnosis of malaria infections by microscopy, nested PCR, and LAMP in northern Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Jul;83(1):56-60. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0630. Erratum in: *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Sep;83(3):729. Panagiotis, Karanis [corrected to Karanis, Panagiotis]. PMID: 20595478; PMCID: PMC2912576.

⁴⁵ Stephane Picot, Michel Cucherat, Anne-Lise Bienvenu. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) methods compared with microscopy, polymerase chain reaction and rapid diagnostic tests for malaria diagnosis, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 98, 2020, Pages 408-419, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.009>.

⁴⁶ Morris U, Aydin-Schmidt B. Performance and Application of Commercially Available Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Kits in Malaria Endemic and Non-Endemic Settings. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 18;11(2):336. doi: 10.3390/diagnostics11020336. PMID: 33670618; PMCID: PMC7922894.

⁴⁷ WHO | Guidelines for the treatment of malaria. Third edition Geneva. 2015; <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>

⁴⁸ World Health Organization. Guidelines for malaria, 25 November 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria> (Accessed on January 23, 2023).

⁴⁹ Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC). Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):411-23. doi: 10.1056/NEJMoa1314981. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):786. PMID: 25075834; PMCID: PMC4143591.

⁵⁰ Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, Win T, Aung PP, Oo AP, et al. Effectiveness of five artemisinin combination regimens with or without primaquine in uncomplicated falciparum malaria: an open-label randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2010 Oct;10(10):673-81. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70187-0. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20832366; PMCID: PMC2947715.

⁵¹ Deen JL, von Seidlein L, Dondorp A. Therapy of uncomplicated malaria in children: a review of treatment principles, essential drugs and current recommendations. *Trop Med Int Health*. 2008 Sep;13(9):1111-30. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02117.x. Epub 2008 Jul 24. PMID: 18657092.

⁵² Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (United States). https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatment_guidelines_101819.pdf (Accessed on February 11, 2023).

⁵³ 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.

⁵⁴ 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. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jul;17(7):1248-55. doi: 10.3201/eid1707.101017. PMID: 21762579; PMCID: PMC3381373.

⁵⁵ 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. Clin Infect Dis. 2013 Feb;56(3):383-97. doi: 10.1093/cid/cis902. Epub 2012 Oct 19. Erratum in: Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(4):608. PMID: 23087389.

⁵⁶ Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2012;(6):CD005967.

⁵⁷ Esu E, Effa EE, Opie ON, Uwaoma A, Meremikwu MM. Artemether for severe malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(9):CD010678.0

⁵⁸ White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. Lancet Infect Dis. 2007 Aug;7(8):549-58. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70187-1. PMID: 17646028.

⁵⁹ Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance (2010-2019). Geneva: World Health Organization 2020.

⁶⁰ La Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030. Asamblea Mundial de la Salud. Mayo de 2015. OMS. ISBN: 978 92 4 356499 9.

⁶¹ 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.

⁶² Who.int/es/tems/global-malaria-programme/prevention (última fecha de actualización: 19.03.2024)

⁶³ 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.

⁶⁴ 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.

⁶⁵ 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.

⁶⁶ Who.int/es/temes/global-malaria-programme/prevention/preventive-chemotherapies.

⁶⁷ WHO Malaria Policy Advisory Committee and Secretariat. Malaria Policy Advisory Committee to the WHO: conclusions and recommendations of eighth biannual meeting (September 2015). *Malar J*. 2016 Feb 24;15:117. doi: 10.1186/s12936-016-1169-x. PMID: 26911803; PMCID: PMC4766637.

⁶⁸ 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 Feb 13;309(6):594-604. doi: 10.1001/jama.2012.216231. PMID: 23403684; PMCID: PMC4669677.

⁶⁹ Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oringanje C. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;(2):CD003756.

⁷⁰ Agnandji ST, Lell B, Soulanoudjingar SS, Fernandes JF, Abossolo BP, Conzelmann C, Methogo BG, et al. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1863-75. doi: 10.1056/NEJMoa1102287. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22007715.

⁷¹ Olotu A, Fegan G, Wambua J, Nyangweso G, Leach A, Lievens M, et al. Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1515257. PMID: 27355532; PMCID: PMC4962898.

⁷² Dattoo MS, Natama HM, Somé A, Bellamy D, Traoré O, Rouamba T, et al. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Dec;22(12):1728-1736. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00442-X. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36087586.

⁷³ Aderinto N, Olatunji G, Kokori E, Sikirullahi S, Aboje JE, Ojabo RE. A perspective on Oxford's R21/Matrix-M™ malaria vaccine and the future of global eradication efforts. *Malar J*. 2024 Jan 12;23(1):16. doi: 10.1186/s12936-024-04846-w. PMID: 38216923; PMCID: PMC10787413.

⁷⁴ Runge M, Stahlfeld A, Ambrose M, Toh KB, Rahman S, Omoniwa OF, et al. Perennial malaria chemoprevention with and without malaria vaccination to reduce malaria burden in young children: a modelling analysis. *Malar J*. 2023 Apr 24;22(1):133. doi: 10.1186/s12936-023-04564-9. PMID: 37095480; PMCID: PMC10124689.

⁷⁵ Griffith M, Rovira J, Torres R, Calzada J, Victoria C, Cáceres L. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la malaria en la población indígena guna de la comarca de Madungandí, Panamá, 2012. *biomedica* [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 17 de abril de 2024];35(4):480-95. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2386>.

⁷⁶ Hausmann-Muela, S., Ribera, J. M., - Nyamongo, I. (2003). Health- seeking behaviors and the health system response. URL (last checked 19 January 2011). <http://www.dcp2.org/file/29/wp14.pdf>

⁷⁷ Encuesta sobre Conocimiento, Actitudes y Prácticas (CAP): Una herramienta para el abordaje intercultural de la malaria Organización Panamericana de la Salud Organización Mundial de la Salud Ministerio de Salud de Panamá. Panamá, 2008.

⁷⁸ President's Malaria Initiative: Malaria Operational Plan FY 2023. Angola; PMI: Washington, WA, USA. 2023. Available online: <http://www.pmi.gov/docs/default-source/default-documentlibrary/malaria-operational-plans/fy23/> (accessed on 15 February 2024).

⁷⁹ President's Malaria Initiative: Malaria Operational Plan FY 2022. Angola; PMI: Washington, WA, USA. 2022. Available online: <http://www.pmi.gov/docs/default-source/default-documentlibrary/malaria-operational-plans/fy22/> (accessed on 15 February 2024).

⁸⁰ Angola Ministério de Saúde. Inquérito de Indicadores Múltiplos e de Saúde (IIMS) 2015–2016 de Angola. Relatório Final. Available online: <https://dhsprogram.com/methodology/survey/survey-display-477.cfm> (accessed on 15 February 2024).

⁸¹ Cara Smith Gueye, Michelle Gerigk, Gretchen Newby, Chris Lourenco, Petrina Uusiku and Jenny Liu. Et al. Namibia's path toward malaria elimination: a case study of malaria strategies and costs along the northern border. BMC Public Health 2014, 14:1190

⁸² World Health Organization. World Malaria Report 2021; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.

⁸³ Ministério do Planeamento e do Desenvolvimento Territorial e Ministério de saúde de Angola. Plano Municipal de Desenvolvimento Sanitário 2013–2017 do Cubal; Luanda, Angola, 2012.

⁸⁴ Instituto Nacional de Estadísticas de Angola. Resultados Definitivos, Recenseamento geral da população e Habitação 2014; INE, Instituto Nacional de Estatística: Luanda, Angola, 2016.

⁸⁵ <http://www.info-angola.ao/index.php> Archivado el 5 de marzo de 2009 en Wayback Machine.

⁸⁶ Salvador, F.; Cossio, Y.; Riera, M.; Sánchez-Montalvá, A.; Bocanegra, C.; Mendioroz, et al. Changes in malaria epidemiology in a rural area of Cubal, Angola. *Malar. J.* 2015, 14, 21.

⁸⁷ President's Malaria Initiative: Malaria Operational Plan FY 2015. Angola; PMI: Washington, WA, USA. 2015. Available online: <http://www.pmi.gov/docs/default-source/default-documentlibrary/malaria-operational-plans/fy15/> (accessed on 15 February 2024).

⁸⁸ President's Malaria Initiative: Malaria Operational Plan FY 2016. Angola; PMI: Washington, WA, USA. 2016. Available online: <http://www.pmi.gov/docs/default-source/default-documentlibrary/malaria-operational-plans/fy16/> (accessed on 15 February 2024).

⁸⁹ Cubal Historical Weather, Angola: World Weather Online. Available online: <http://www.worldweatheronline.com/Cubalweather-history/Benguela/AO.aspx> (accessed on 1 August 2020).

⁹⁰ Guthmann, J.P.; Llanos-Cuentas, A.; Palacios, A.; Hall, A.J. Environmental factors as determinants of malaria risk. A descriptive study on the northern coast of Peru. *Trop. Med. Int. Health* 2002, 7, 518–525. [CrossRef] [PubMed]

⁹¹ Pinchoff, J.; Chaponda, M.; Shields, T.M.; Sichivula, J.; Muleba, M.; Mulenga, M.; et al. Individual and Household Level Risk Factors Associated with Malaria in Nchelenge District, a Region with Perennial Transmission: A Serial Cross-Sectional Study from 2012 to 2015. PLoS ONE 2016, 11, e0156717. [CrossRef] [PubMed]

⁹² Khumbulani W Hlongwana, Musawenkosi LH Mabaso, Simon Kunene, Dayanandan Govender and Rajendra Maharaj. Community knowledge, attitudes and practices (KAP) on malaria in Swaziland: A country earmarked for malaria elimination. Malaria Journal 2009, 8:29

⁹³ Romay-Barja M, Ncogo P, Nseng G, Santana-Morales MA, Herrador Z, Berzosa P, Valladares B, Riloha M, Benito A. Caregivers' Malaria Knowledge, Beliefs and Attitudes, and Related Factors in the Bata District, Equatorial Guinea. PLoS One. 2016 Dec 30;11(12):e0168668. doi: 10.1371/journal.pone.0168668. PMID: 28036341; PMCID: PMC5201263.

⁹⁴ Nganda RY, Drakeley C, Reyburn H, Marchant T. Knowledge of malaria influences the use of insecticide treated nets but not intermittent presumptive treatment by pregnant women in Tanzania. Malar J. 2004;3: 42. pmid:15541178

⁹⁵ Dhawan G, Joseph N, Pekow PS, Rogers CA, Poudel KC, Bulzacchelli MT. Malaria-related knowledge and prevention practices in four neighbourhoods in and around Mumbai, India: a cross-sectional study. Malar J. 2014;13: 303. pmid:25102949

⁹⁶ Hwang J, Graves PM, Jima D, Reithinger R, Kachur SP, and the Ethiopia MIS Working Group. Knowledge of Malaria and Its Association with Malaria-Related Behaviors—Results from the Malaria Indicator Survey, Ethiopia, 2007. PLoS ONE. 2010;5: e11692. pmid:20657782

⁹⁷ World Health Organization. World Malaria Report 2022; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022

⁹⁸ Magalhães RJ, Langa A, Sousa-Figueiredo JC, Clements AC, Nery SV. Finding malaria hot-spots in northern Angola: the role of individual, household and environmental factors within a meso-endemic area. *Malar J.* 2012 Nov 22;11:385. doi: 10.1186/1475-2875-11-385. PMID: 23173636; PMCID: PMC3519509.

⁹⁹ Clark, T.D.; Greenhouse, B.; Njama-Meya, D.; Nzarubara, B.; Maiteki-Sebuguzi, C.; Staedke, S.G.; Seto, E.; Kanya, M.R.; Rosenthal, P.J.; Dorsey, G. Factors Determining the Heterogeneity of Malaria Incidence in Children in Kampala, Uganda. *J. Infect Dis.* 2008, 198, 393–400

¹⁰⁰ World Health Organization. World Malaria Report 2016; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016

¹⁰¹ Plucinski, M.M.; Ferreira, M.; Ferreira, C.M.; Burns, J.; Gaparayi, P.; João, L.; da Costa, O.; Gill, P.; Samutondo, C.; Quvinja, J.; et al. Evaluating malaria case management at public health facilities in two provinces in Angola. *Malar. J.* 2017, 16, 186.

¹⁰² World Health Organization. World Malaria Report 2019; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019

¹⁰³ Guillebaud, J.; Mahamadou, A.; Zamanka, H.; Katzelma, M.; Arzika, I.; Ibrahim, M.L.; Eltahir, E.A.; Labbo, R.; Druilhe, P.; Duchemin, J.B.; et al. Epidemiology of malaria in an area of seasonal transmission in Niger and implications for the design of a seasonal malaria chemoprevention strategy. *Malar. J.* 2013, 12, 379.

¹⁰⁴ Bonilla, Yendry - Garcia, Horacio. (2012). The socio-environmental determinants of malaria in the town of Matina in Costa Rica. 21. 50-5

-
- ¹⁰⁵ Shayo FK, Nakamura K, Al-Sobaihi S, Seino K. Is the source of domestic water associated with the risk of malaria infection? Spatial variability and a mixed-effects multilevel analysis. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:224-231. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.062. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33359948.
- ¹⁰⁶ Frake AN, Namaona W, Walker ED, Messina JP. Estimating spatio-temporal distributions of mosquito breeding pools in irrigated agricultural schemes: a case study at the Bwanje Valley irrigation scheme. *Malar J* 2020;19(1):1–21.
- ¹⁰⁷ Muriuki JM, Kitale P, Muchemi G, Njeru I, Karanja J, Bett B. A comparison of malaria prevalence, control and management strategies in irrigated and non-irrigated areas in eastern Kenya. *Malar J* 2016;15(1):1–10.
- ¹⁰⁸ Rumisha SF, Shayo EH, Mboera LEG. Spatio-temporal prevalence of malaria and anaemia in relation to agro-ecosystems in Mvomero district, Tanzania. *Malar J* 2019;18(1):1–14.
- ¹⁰⁹ Getachew D, Balkew M, Tekie H. Anopheles larval species composition and characterization of breeding habitats in two localities in the Ghibe River Basin, southwestern Ethiopia. *Malar J* 2020;19(1):1–13.
- ¹¹⁰ Tedros A. Ghebreyesus, Mitiku Haile, Karen H. Witten, Asefaw Getachew, Mekonnen Yohannes, Steven W. Lindsay, Peter Byass, Household risk factors for malaria among children in the Ethiopian highlands, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 94, Issue 1, January-February 2000, Pages 17–21, [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(00\)90424-3](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(00)90424-3)
- ¹¹¹ Ernst KC, Adoka SO, Kowuor DO, Wilson ML, John CC. Malaria hotspot areas in a highland Kenya site are consistent in epidemic and non-epidemic years and are associated with ecological factors. *Malar J.* 2006 Sep 13;5:78. doi: 10.1186/1475-2875-5-78. PMID: 16970824; PMCID: PMC1586014

¹¹² Griffith M, Rovira J, Torres R, Calzada J, Victoria C, Cáceres L. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la malaria en la población indígena guna de la comarca de Madungandí, Panamá, 2012. *biomedica* [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 9 de julio de 2024];35(4):480-95. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2386>

¹¹³ Cardona-Arias JA, Salas-Zapata WA, Carmona-Fonseca J. Determinación y determinantes sociales de la malaria: revisión sistemática, 1980-2018 [Social determination and determinants of malaria: a systematic review, 1980-2018 Determinação social e determinantes sociais da malária: revisão sistemática, 1980-2018]. *Rev Panam Salud Publica*. 2019 Apr 17;43:e39. Spanish. doi: 10.26633/RPSP.2019.39. PMID: 31093263; PMCID: PMC6474286

¹¹⁴ Bui HM, Clements AC, Nguyen QT, Nguyen MH, Le XH, Hay SI, Tran TH, Wertheim HF, Snow RW, Horby P. Social and environmental determinants of malaria in space and time in Viet Nam. *Int J Parasitol*. 2011 Jan;41(1):109-16. doi: 10.1016/j.ijpara.2010.08.005. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20833173; PMCID: PMC3086784

¹¹⁵ Yewhalaw D, Getachew Y, Tushune K, W Michael K, Kassahun W, Duchateau L, Speybroeck N. The effect of dams and seasons on malaria incidence and anopheles abundance in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2013 Apr 3;13:161. doi: 10.1186/1471-2334-13-161. PMID: 23566411; PMCID: PMC3667047

¹¹⁶ Biritwum RB, Welbeck J, Barnish G, 2000. Incidence and management of malaria in two communities of different socioeconomic level, in Accra, Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* 94: 771–778.

¹¹⁷ Masha F. Somi, James R. G. Butler, Farshid Vahid, Joseph Njau, S. Patrick Kachur, and Salim Abdulla. Is There Evidence for Dual Causation Between Malaria and Socioeconomic Status? Findings From Rural Tanzania. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77(6), 2007, pp. 1020–1027

¹¹⁸ Wagstaff A, 2002. Poverty and health sector inequalities. *Bull World Health Organ* 80: 97–105.

¹¹⁹ Uzochukwu BS, Onwujekwe OE, 2004. Socio-economic differences and health seeking behaviour for the diagnosis and treatment of malaria: a case study of four local government areas operating the Bamako initiative.

¹²⁰ Hlongwana KW, Mabaso ML, Kunene S, Govender D, Maharaj R. Community knowledge, attitudes and practices (KAP) on malaria in Swaziland: a country earmarked for malaria elimination. *Malar J.* 2009 Feb 19;8:29. doi: 10.1186/1475-2875-8-29. PMID: 19228387; PMCID: PMC2649151.

¹²¹ Manana PN, Kuonza L, Musekiwa A, Mpangane HD, Koekemoer LL. Knowledge, attitudes and practices on malaria transmission in Mamfene, KwaZulu-Natal Province, South Africa 2015. *BMC Public Health.* 2017 Jul 20;18(1):41. doi: 10.1186/s12889-017-4583-2. Erratum in: *BMC Public Health.* 2017 Sep 22;17 (1):736. PMID: 28728572; PMCID: PMC5520288.

¹²² Lindsay SW, Alonso PL, Armstrong Schellenberg JR, Hemingway J, Thomas PJ, Shenton FC, et al. A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of The Gambia, west Africa. 3. Entomological characteristics of the study area. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993 Jun;87 Suppl 2:19-23. doi: 10.1016/0035-9203(93)90171-I. PMID: 8212105.

¹²³ Walters M. Essendi, Anne M. Vardo-Zalik, Eugenia Lo, Maxwell G. Machani, Guofa Zhou, Andrew K. Githeko, et al. Epidemiological risk factors for clinical malaria infection in the highlands of Western Kenya *Malar J* (2019) 18:211 <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2845-4>

¹²⁴ Bousema, T.; Griffin, J.T.; Sauerwein, R.W.; Smith, D.L.; Churcher, T.S.; Takken,W.; Ghani, A.; Drakeley, C.; Gosling, R. Hitting Hotspots: Spatial Targeting of Malaria for Control and Elimination. *PLoS Med.* 2012, 9, 1.

¹²⁵ ¹²⁵ Omukunda E, Githeko A, Ndong'a M, Mushinzimana E, Yan G (2012) Effect of Swamp Cultivation on Distribution of Anopheline Larval Habitats in Western Kenya. *J Vector Borne Dis* 49: 61–71. PMID: 22898476

¹²⁶ Patricia M. Graves a, Frank O. Richards, Jeremiah Ngondi, Paul M. Emerson, Estifanos Biru Shargie, Tekola Endeshaw et al. Individual, household and environmental risk factors for malaria infection in Amhara, Oromia and SNNP regions of Ethiopia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (2009).

10 ANEXOS

10.1 PUBLICACIONES.

10.1.1 Artículo 1.

Gil Olivas, E.; Bruguera, A.; Eugenio, A.N.E.; Nunda, J.J.; Tchiyanga, A.; Ekavo, F.G.; Cambali, A.; Moreno, M.; Bocanegra García, C.; Aznar, M.L.; et al. Civil Engineering and Malaria Risk: A Descriptive Study in a Rural Area of Cubal, Angola. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2023**, *8*, 96. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8020096>



Tropical Medicine and
Infectious Disease



Article

Civil Engineering and Malaria Risk: A Descriptive Study in a Rural Area of Cubal, Angola

Eva Gil Olivas ^{1,2,3,4,*}, Andreu Bruguera ⁵, Arlete Nindia E. Eugenio ², João José Nunda ², Armindo Tchiyanga ², Fernando Graça Ekavo ⁶, Adriano Cambali ⁷, Milagros Moreno ², Cristina Bocanegra García ^{1,2}, Maria Luisa Aznar ^{1,8}, Fernando Salvador ^{1,8}, Adrián Sánchez-Montalvá ^{1,8} and Israel Molina ^{1,8}

- ¹ International Health Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSCS Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, 08035 Barcelona, Spain
 - ² Hospital Nossa Senhora da Paz, Cubal 690, Angola
 - ³ Emergency Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08041 Barcelona, Spain
 - ⁴ Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB SANT PAU), 08041 Barcelona, Spain
 - ⁵ Preventive Medicine and Epidemiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, 08035 Barcelona, Spain
 - ⁶ Hospital Municipal, Cubal 615, Angola
 - ⁷ Public Health Department, Cubal 610, Angola
 - ⁸ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, 08029 Madrid, Spain
- * Correspondence: egil@hsantpau.cat; Tel.: +34-935537568



check for
updates

Citation: Gil Olivas, E.; Bruguera, A.; Eugenio, A.N.E.; Nunda, J.J.; Tchiyanga, A.; Ekavo, F.G.; Cambali, A.; Moreno, M.; Bocanegra García, C.; Aznar, M.L.; et al. Civil Engineering and Malaria Risk: A Descriptive Study in a Rural Area of Cubal, Angola. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2023**, *8*, 96. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8020096>

Academic Editors: Constantin Tsiontsis and Spyridon Karageorgos

Received: 26 November 2022

Revised: 27 January 2023

Accepted: 29 January 2023

Published: 1 February 2023



Copyright © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: Angola is among the high-burden countries with malaria cases globally. After 2013, we suspected an increase in the number of malaria cases in Cubal (Angola), previously in decline. Our objective was to evaluate the incidence rate in Cubal, overall and by neighborhood, for 2014, 2015, and 2016. (2) Methods: A retrospective, observational study was performed in Cubal (Angola) from January 2014 to December 2016, including all patients with a microbiologically confirmed diagnosis, treated at Cubal's Hospitals for this period of time. The principal variables calculated were the incidence rates of 2014, 2015, and 2016 in Cubal (overall and by neighborhood). (3) Results: There were 3249 malaria cases. The incidence rates were 2.27, 10.73, and 12.40 cases per 1000 inhabitants in 2014, 2015, and 2016, respectively. In the neighborhood, Hamavoko-Kasseke, there was a 10.73-fold increase in incidence during this period. Additionally, Hamavoko-Kasseke presents an anomalous distribution of malaria cases. (4) Conclusions: We observed an increase in the incidence of malaria in Cubal during the three-year study period. The case distribution was highly heterogeneous with hyperendemic areas, and we found a chronological association between the construction of a civil engineering project. This information could be useful for deciding which malaria control strategies must be implemented in this area.

Keywords: malaria; Angola; Benguela; incidence rate; civil engineering

1. Introduction

Malaria, described by the World Health Organization (WHO) as the deadliest mosquito-borne disease, represents an important global public health challenge. In May 2015, the WHO established the goal of reducing the mortality burden of malaria worldwide by 90% with a deadline of 2030, and although substantial progress has been made in reducing malaria in recent years, it is still present in 106 countries [1,2]. In 2020, due to changes in malaria prevention, diagnosis, and treatment services related to the COVID-19 pandemic, the number of reported cases of malaria increased globally [3]. Between 2020 and 2021, malaria cases continued to rise, although at a slower rate than that observed between 2019 and 2020 [2].

Malaria still represents a significant public health challenge, with an estimated 247 million cases and 619,000 deaths from malaria worldwide in 2021. Moreover, malaria

remains endemic in all six WHO regions; most notable is the African region (AFRO), with an estimate of 234 million cases of malaria and 593,000 deaths in 2021, which accounts for 95% of all cases and 96% of all malaria deaths, representing a 32% increase and a 6% decrease compared with 2010, respectively. Three countries in the region accounted for more than 80% of the estimated cases: the Democratic Republic of the Congo (53%), Angola (15%), and Cameroon (12%) [2].

Angola, located in southern Africa, is among the high-burden countries, accounting for 3.4% of all malaria cases globally in 2021, with an estimated 44% increased incidence compared to 2015 [2,3] (Figure 1). Malaria is endemic nationwide, and the risk of malaria affects the entire Angolan population, which totals 32.1 million inhabitants. In fact, malaria is the leading cause of medical care in Angola, along with work and school absenteeism, while being directly responsible for 74% of deaths in children under the age of 5 in 2021 [4].

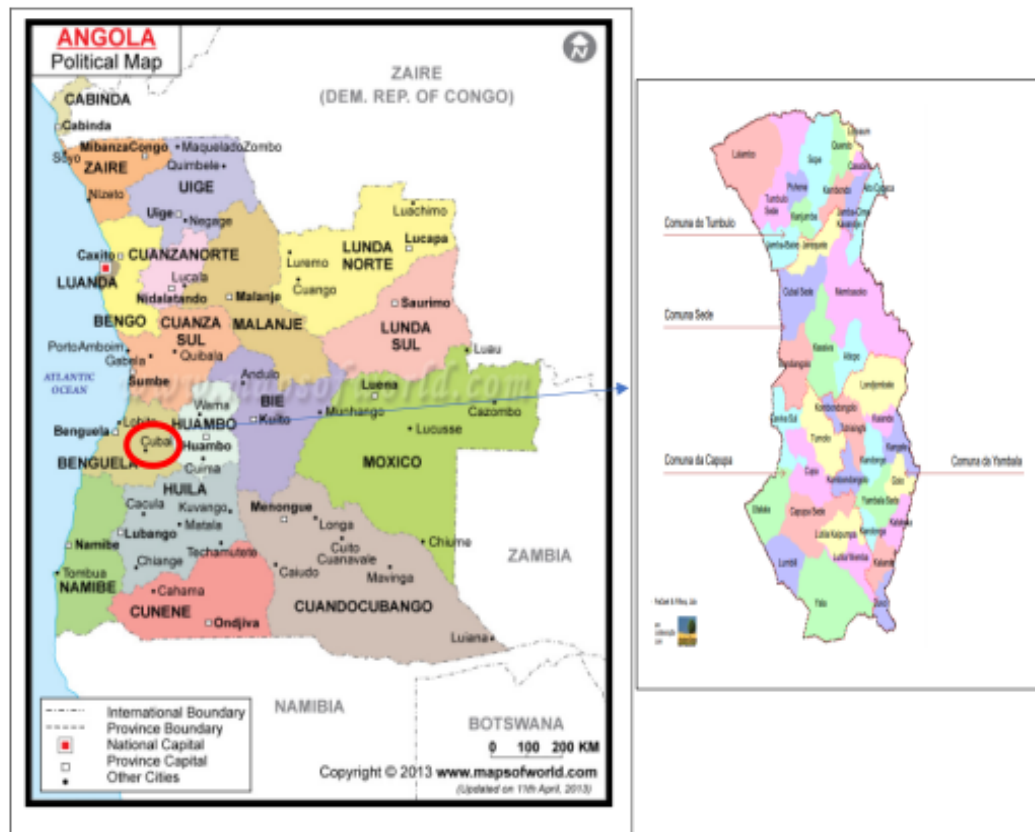


Figure 1. Map of Angola and map of Cubal.

The northern half of the country has a dry season and rainy season; the southern half of the country and the coastal region are semi-arid. These variations in climatic conditions across the country make malaria transmission very heterogeneous throughout the country. Malaria is hyperendemic in the northeast provinces, mesoendemic with stable transmission in the central and coastal ones, and highly seasonal in the four southern provinces [5]. *Plasmodium falciparum* is responsible for more than 90% of malaria infections in Angola, and the anopheline species most involved in transmission are *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus*, and *Anopheles melas* [5].

Since the end of the civil war in 2002, Angola has made great strides towards achieving malaria control, including the establishment of the current national guidelines, indoor residual spraying of selected urban districts, free distribution of insecticide-treated nets (ITNs), free Artemisinin-based combination therapies (ACTs) at public health facilities, and preventive malaria treatment for pregnant women [4,6]. However, in 2015, coinciding with Angola's financial crisis and the cessation of support for malaria control from the Global Fund, there was a drastic drop in ITN procurement and a country-wide stock-out of ACTs and rapid diagnostic tests (RDTs) [7,8]. In addition, in 2020, Angola suffered a health crisis experienced worldwide because of the COVID-19 pandemic, which slowed down surveillance measures for other diseases, including malaria.

Therefore, the National Malaria Control Program of Angola (NMCP) estimated that there were 9.2 million malaria cases in the country during 2021, representing a 20.4% increase between 2017 and 2021 [4].

Cubal, with a population of just over 320,000 inhabitants (according to the only Angolan census), is a rural municipality located in the province of Benguela (Figure 1). Most of the population does not have access to drinking water, electricity, or sanitation, with agriculture and livestock being the main activities [9,10].

Malaria transmission in Cubal is reported to be historically mesoendemic stable, with a six-month rainy season from September to April; however, there are no published data on the transmission in this area [9,10].

Between 2014 and 2016, the reported incidence rate was >1700 cases per 100,000 inhabitants; by year (2014, 2015, and 2016), the case rates were 1778, 1835, and 2719, respectively, according to data provided by the Department of Public Health of Cubal.

From 2009 to 2013, there was a downward trend in the number of malaria cases in Cubal. Possible reasons for the decrease in malaria in this area of Angola may include socio-economic changes, the implementation of prevention measures against malaria, and possible changes in environmental factors, such as rainfall [11].

Although what would be expected would be a continuous decrease in subsequent years, the perception of health professionals in this municipality after 2013 is that there was a progressive increase in the number of cases compared to previous years, and this increase has not been the same in all the neighborhoods of the municipality [11]. In order to provide more accurate data, we evaluated the incidence rates in Cubal, overall and by neighborhood, for the years 2014, 2015, and 2016.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This was a retrospective, observational study designed to assess the incidence of malaria in Cubal, Angola (overall and by neighborhoods) from January 2014 to December 2016.

Cubal is located in the highlands of the central plateau of Angola. It is located 146 km from the city of Benguela, the capital of the Benguela province. It has an extension of 4.794 km² [9,10] (Figure 1).

Cubal has two referral hospitals, the Hospital Municipal (HM), a 177-bed public hospital located in the center of Cubal Sede, and the Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP), a privately managed 300-bed hospital integrated into the public health system, located on the outskirts of Cubal Sede [9,10].

2.2. Study Population and Data Collection

This study included all patients with a microbiologically confirmed diagnosis of malaria treated at the HM and the HNSP from January 2014 to December 2016.

Malaria was confirmed by (1) Giemsa-stained (10%) thick blood film observed under a light microscope by an expert microscopist and/or (2) the Paracheck-Pf[®] rapid diagnostic test (Orchid Biomedical Systems, India).

Data were collected by reviewing the participating hospitals' patient registries. We included all patients treated at the hospital (outpatients, inpatients, and those treated in

the emergency room). The data were confirmed and completed by checking the record books of the hospital laboratory. Subsequently, these data were compared with data from the Cubal malaria case report for 2014, 2015, and 2016 provided by the Cubal Public Health Department.

Microbiological diagnosis of malaria was only performed in HM and HNSP. For this reason, primary health centers or informal health points were excluded from the analysis. Demographic and clinical data were collected (including age; sex; origin; date of diagnosis; the hospital where the diagnosis was made; diagnostic method (RDT and/or thick blood film); *Plasmodium* species; parasitemia in patients diagnosed by thick blood film; malaria severity criteria; treatment received; follow-up regimen (outpatient or inpatient); and final outcome (discharge, death, or lost to follow-up)). Complicated malaria was defined according to the WHO context-adapted severity criteria [12]. Patients who met at least one of the WHO criteria were considered complicated. In most cases, classification was mainly based on clinical criteria, given that biochemical reagents for creatinine, bilirubin, and hemoglobin were not always available.

Rainfall, temperature, and humidity information for Cubal for the years 2014–2016 were obtained from worldweatheronline.com [13].

Only one country-wide census has been performed to date in Angola in the year 2014. The provisional results of that census were published in March 2016. The census report describes the number of inhabitants by municipality but does not break down the number of inhabitants by neighborhood [9]. Therefore, to calculate the incidence rate by neighborhood, we estimated the number of inhabitants per neighborhood (denominator). This procedure was described in detail elsewhere. Briefly, however, a satellite image obtained from Google maps (v. 9.68) was used. Next, square cells per square kilometer of the image of the city of Cubal were analyzed (Figure 2). Within the selected grid cells, structures of appropriate size and shape were identified as potential households, called family units, and manually enumerated and multiplied by the average number of inhabitants per family aggregate, according to national records [9]. Thus, we constructed a household census for all of the neighborhoods in Cubal. This procedure is similar to that used in other studies with similar demographic characteristics [14,15].

2.3. Statistical Analysis

All study data were collected in one database (Microsoft Excel). IBM-SPSS Statistics 25.0 statistical package was used to perform all statistical analyses. Qualitative variables were presented as absolute numbers, and percentages and quantitative variables as means with standard deviation (SD) or medians and ranges, depending on the distribution. The Chi-square test or Fischer's exact test was used when the expected values were less than 5 to compare categorical variables. Student's t-test was used to compare quantitative variables (means or medians). If the conditions for parametric tests were not met, non-parametric tests were used. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

The cumulative monthly malaria incidence was calculated and stratified by age and geographic area. Next, the neighborhoods were unified by the number of family units and demographic characteristics to obtain a more homogeneous sample. Additionally, incidence rates were compared.

2.4. Ethical Considerations

The study protocol was approved by the institutional review board of both hospitals in Angola (HM and HNSP) and by the Ethical Review Board at the Vall d'Hebron University Hospital (PR/AG383/2016). This study was approved by the governmental organizations of Cubal with the support of the Public Health department, as well as by the "sobas" (traditional leaders in Cubal).

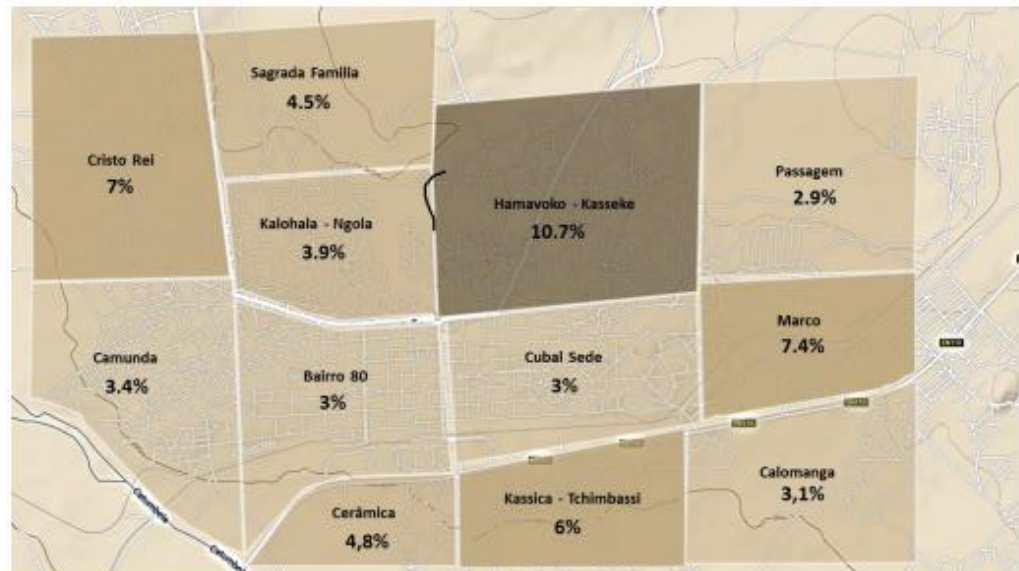


Figure 2. Map of Cubal with its neighborhoods. The fold change in the increase in incidence rate is represented. Cases per 1000 population between 2014 and 2016.

All data were anonymized. Data confidentiality was ensured throughout the study in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

All the authors declare that they have no competing interests and report no financial support.

3. Results

In our study, there were a total of 3249 malaria cases in Cubal between January 2014 and December 2016. Most cases ($n = 1649$, 51.6%) were observed in patients under age 5; of these, 38.4% ($n = 633$) were from the Hamavoko-Kasseke neighborhood. Females accounted for 50.7% of cases ($n = 1645$). Hospitalization was required in 64.4% of cases ($n = 1954$). Most patients (89.7%, $n = 1414$) received intravenous antimalarial treatment, and 8.7% died ($n = 153$).

The diagnosis was mostly made by RDT 50.6% ($n = 1551$), and only 22.2% ($n = 677$) of malaria cases were diagnosed by RDT and thick blood film. *Plasmodium falciparum* accounted for nearly all of the diagnosed species (99.7%, $n = 2451$). Other species included *Plasmodium vivax* ($n = 2$) in the Hamavoko-Kasseke and Camunda neighborhoods, *Plasmodium ovale* ($n = 1$) in Hamavoko-Kasseke, and *Plasmodium malariae* ($n = 4$) in Camunda, Bairro 80, Cristo Rei, and Passagem. Only one infection with *Plasmodium vivax* was solely due to this pathogen; the rest of the infections with *Plasmodium vivax* were coinfections with *Plasmodium falciparum*. The results are shown in Table 1.

Table 1. Demographic characteristics of patients diagnosed with malaria in Cubal, Angola, from 2014 to 2016.

	Malaria Cases, N = 3249	Uncomplicated Malaria, N = 2458	Complicated Malaria, N = 791	p-Value
Sex				0.475
Male	1598/3243(49.3%)	1199/2452 (48.9%)	399(50.4%)	
Female	1645/3243(50.7%)	1253/2452(51.1%)	392(49.6%)	
Age, years				<0.001
≤5	1649/3195(51.6%)	1119/2419(46.2%)	530/776(68.3%)	
6–15	1052/3195(33%)	834/2419(34.5%)	218/776(28.1%)	
16–45	434/3195(13.6%)	408/2419(16.9%)	26/776(3.4%)	
>45	60/3195(1.8%)	58/2419(2.4%)	2/776(0.2%)	
Hospital				<0.001
HNSP	2661(81.9%)	2061(84%)	600(75.8%)	
HM	588(18.1%)	397(16%)	191(24.2%)	
Diagnostic method				<0.001
Thick blood film	836/3064(27.2%)	773/2308(33.4%)	63/756(8.3%)	
Quick test	1551/3064(50.6%)	1209/2308(52.4%)	342/756(45.2%)	
Thick blood film plus RDT	677/3064(22.2%)	326/2308(14.2%)	351/756(46.5%)	
Parasitemia (thick blood film) *				<0.001
<10,000	503/760(66.2%)	240/392(61.2%)	263/368(71.5%)	
10,000–100,000	176/760(23.2%)	117/392(29.8%)	59/368(16%)	
>100,000	81/760(10.6%)	35/392(9%)	46/368(12.5%)	
Species				<0.001
<i>P. falciparum</i>	2451/2458(99.71%)	1827/1830(99.85%)	624/628(99.38%)	
<i>P. ovale</i>	1/2458(0.04%) *	1/1830(0.05%) *	0	
<i>P. vivax</i>	2/2458(0.08%)	1/1830(0.05%)	1/628(0.15%) *	
<i>P. malariae</i>	4/2458(0.18%) *	1/1830(0.05%) *	3/628(0.47%) *	
Treatment				<0.001
Artemether/lumefantrine v.o.	163/1577(10.3%)	157/801(19.6%)	6/776(0.8%)	
Artemether iv	1119/1577(70.9%)	585/801(73%)	534/776(68.8%)	
Quinine iv	295/1577(18.8%)	59/801(7.4%)	236/776(30.4%)	
Regimen				<0.001
Inpatient	1954/3033(64.4%)	1172/2252(52%)	782(100%)	
Outpatient	1079/3033(35.6%)	1079/2252(4844%)	0	
Final outcome				<0.001
Discharged	1614/1767(91.3%)	1101/1148(95.9%)	513/619(82.9%)	
Death	153/1767(8.7%)	47/1148(4.1%)	106/619(17.1%)	

Abbreviations: HNSP—Hospital Nossa Senhora da Paz; HM—Hospital Municipal; RDT—rapid diagnostic test; i.v.—intravenous; v.o.—via oral; * coinfection with *P. falciparum*.

Of the 3249 cases, 791 (24.3%) met at least some of the criteria for complicated malaria. Anemia, defined as hemoglobin levels <7mg/dL in adults and <5 mg/dL in children, was the most common criterion (n = 707, 89.4%). Other criteria were cerebral malaria (n = 202, 25.6%), jaundice (n = 24, 3%), renal failure (n = 10, 1.3%), hypoglycemia (n = 9, 1.1%), and respiratory distress (n = 7, 0.9%). Complicated malaria was more common in children < 5 years of age (n = 530, 67%; p < 0.001). In several neighborhoods (Hama voko-Kasseke, Bairro Novo-Marco, Calomanga, As 200-Bairro 80, Kassiva-Tchimbassi, and Cerâmica), >30% of cases met the severity criteria. Complicated malaria cases were 5.7% (n = 45), 73.1% (n = 578), and 21.2% (n = 168) in 2014, 2015, and 2016, respectively (Figure 3).

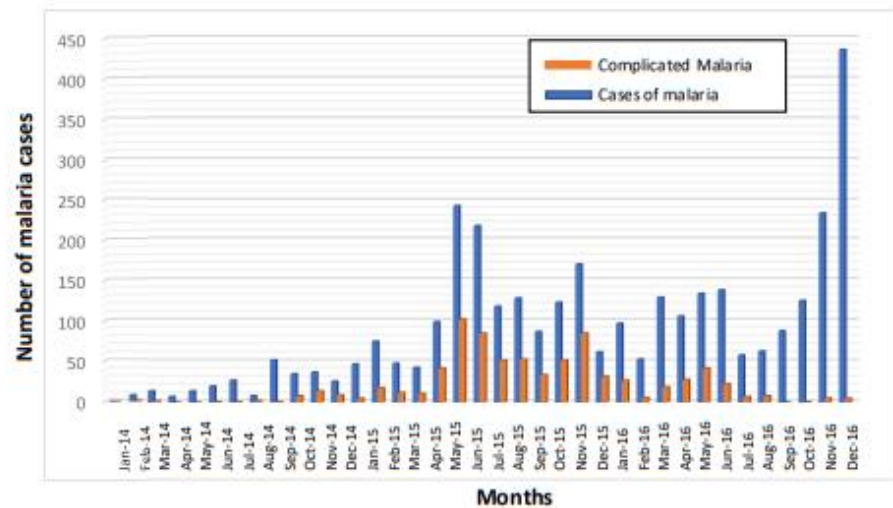


Figure 3. Absolute number of monthly cases of malaria (blue columns) and complicated malaria (orange columns) in Cubal, 2014–2016.

The incidence rates by year (2014, 2015, and 2016) were 2.27, 10.73, and 12.40 cases, respectively, per 1000 inhabitants, which is a more than a five-fold increase (5.45) between 2014 and 2016. In some neighborhoods, there was a 7-fold increase in the incidence rate during this period, most notably in Hamavoko-Kasseke, with a 10.73-fold increase ($p < 0.01$) (Table 2 and Figure 2). Given the increased incidence of malaria cases in Cubal, we evaluated changes in rainfall, temperature, and humidity in the city from January 2014 to December 2016. The temperature and humidity data were analyzed without finding significant variations (data not shown). Rainfall increased from September to April (wet season), which was followed by a peak in malaria cases in both 2014 and 2015 (Figure 4).

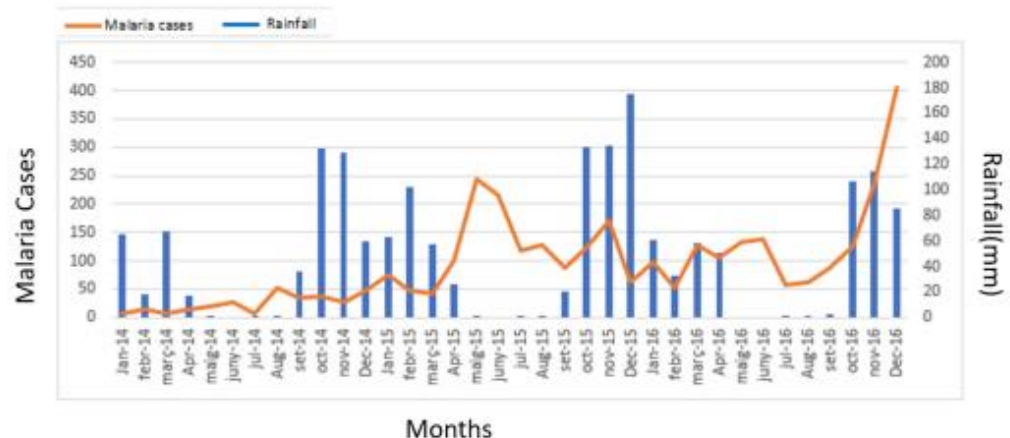


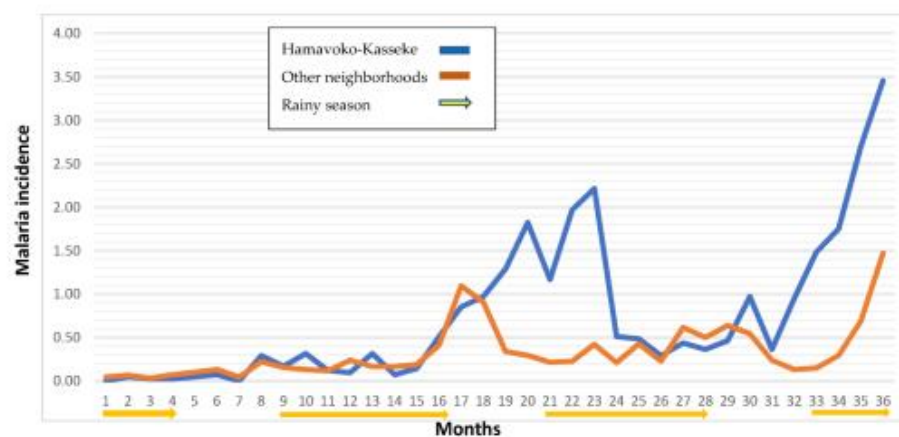
Figure 4. Absolute number of malaria cases (orange) and rainfall (blue columns) by month in Cubal, years 2014 and 2016.

Table 2. Incidence rates (cases per 1000 inhabitants) by neighborhood in Cubal, Angola, 2014 to 2016.

Neighborhood	Total	2014	2015	2016	Fold Change From 2014 To 2016 *
Hamavoko and Kasseke	50.97	2.49	21.80	26.69	10.73
Bairro 15, Bairro Novo, and Marco	22.46	1.56	9.28	11.62	7.44
Calomanga	5.63	0.63	2.98	2.01	3.18
Camunda	23.22	3.06	9.63	10.53	3.44
Cristo Rei and	48.20	4.02	15.81	28.37	7.06
Cristo Rei E Benfica	21.60	3.92	5.93	11.75	3.00
Estêgo, Vila de Cubal, AS 200, and Bairro 80	22.24	2.97	7.64	11.63	3.91
Kalohala and Ngola	21.97	1.32	12.61	8.03	6.08
Kassiva and Tchimbassi	18.01	2.96	6.44	8.61	2.91
Passagem	75.57	8.98	25.81	40.78	4.54
Sagrada and Assunção	6.89	0.68	2.97	3.24	4.80
Tinguita or Cerâmica					
Total	24.70	2.27	10.73	12.40	5.45

Hamavoko-Kasseke incidence rate was compared with each neighborhood, and in all of them, the p-value was <0.01. * Increase in cases from 2014–2016, calculated by dividing the number of cases in 2016 by the cases in 2014. (Number of times incidence increased between 2014 and 2016).

Figure 5 shows the incidence rate of malaria in the Hamavoko-Kasseke neighborhood, by months, between January 2014 and December 2016. As the figure shows, the distribution was anomalous. We see that the incidence rate in Hamavoko-Kasseke in the month of July 2015 (dry season) was 1.29 versus an average of 0.34 in the other neighborhoods. The low rate observed in most of Cubal is to be expected in the dry season when the incidence rate is low. However, in 2015, the incidence curve in Hamavoko-Kasseke increased from July to November, when it reached an incidence of 2.21. By contrast, in the other neighborhoods, the incidence only began to rise in November, coinciding with the beginning of the rainy season. Although this pattern in Hamavoko-Kasseke was not observed in 2014, it did occur again in the dry season of 2016.

**Figure 5.** Incidence rate of malaria (cases per 1000 population) in the Hamavoko-Kasseke neighborhood compared to other neighborhoods (January 2014–December 2016).

4. Discussion

The findings of this study show that the incidence rate of malaria in Cubal (Angola) increased significantly from 2014 to 2015/2016. These changes were highly variable among the neighborhoods in Cubal, suggesting the involvement of neighborhood-specific factors.

According to the 2017 World Malaria Report, the overall incidence of malaria decreased by 20% in the African region from 2010 to 2016; however, between 2014 and 2016, the incidence increased in some countries [8]. This change in trend may be attributable to several factors, including the decline in both international and national funding, conflicts in endemic areas, abnormal weather patterns, and the emergence of insecticide-resistant mosquitos and parasites resistant to antimalarial drugs. This increased incidence rate was observed in numerous countries, including Angola [8,16]. Previously published data from the municipality of Cubal confirmed precisely the increase observed in the number of malaria cases [10].

Salvador et al. observed that Cubal may have a possible seasonal mesoendemic distribution, even though transmission in this region was believed to follow a stable mesoendemic pattern [4,11]. Our findings are consistent with those described by Salvador and colleagues: we also observed a seasonal mesoendemic distribution during the three-year study period, with most cases (52%) occurring in children < 5 years of age. The seasonal transmission of malaria has several important implications, mainly the need to implement control strategies, including chemoprevention in children [16,17]. Given the findings of our study, together with the recommendations made by Salvador et al., we believe that further studies are needed to determine whether Cubal should be considered a seasonal transmission zone.

Our analysis reveals significant spatial variation in malaria transmission, with hyperendemic areas within a mesoendemic city. For example, certain neighborhoods (e.g., Hamavoko-Kasseke) have substantially higher incidence rates (Table 2) than other neighborhoods (e.g., Passagem). The heterogeneity in Cubal is similar to that observed in Dande, in northern Angola, where hyperendemic areas have also been found within a mesoendemic zone [18]. As Tamara et al. observed, the city of Kampala presents a similar pattern [19]. The authors evaluated the factors influencing these variations, concluding that multiple different factors influence the distribution of malaria, which may even present a heterogeneous distribution within the same neighborhood. This finding further underscores the importance of creating malaria distribution maps of small geographic areas in order to design targeted interventions to prevent malaria while also optimizing resources [20].

In our study, most cases were concentrated in the Hamavoko-Kasseke neighborhood. Compared to the other neighborhoods, this neighborhood was unique, showing an atypical temporal/seasonal distribution. In Figure 5, we can observe an increase in the incidence ratio of malaria cases in Hamavoko-Kasseke in July 2015 (the start of the dry season), which is maintained until November 2015, where the increase, characteristic of the start of the wet season, is maintained. The same findings were present in 2016 but absent in 2014. The notable increase in the incidence rate in the Hamavoko-Kasseke neighborhood in 2015, together with the emergence of a seasonal pattern that differed from the other neighborhoods, points to the likely involvement of neighborhood-specific factors.

In Hamavoko-Kasseke, there is a pond on the northern edge of the neighborhood. This is relevant given that proximity to water sources is a known risk factor for the proliferation of anopheline mosquito breeding sites, which is why the risk of contracting malaria increases in such areas [19,20]. Nevertheless, this pond was already present in this neighborhood in 2014 and, thus, unlikely to explain the increased incidence rate. Rather, the unexpected increase in the incidence rate in this neighborhood could be explained by the construction of a new road, which began in February 2015 and was completed in November 2016. The road runs through the entire neighborhood and, crucially, contains a ditch on both sides (about 2 m deep) built to channel water during the rainy season. These ditches lead to water collectors that concentrate and drain the water, potentially promoting the emergence of mosquito breeding sites near highly populated areas (Figure 6). In fact, this finding is in line with other studies in other African countries. For example, in a study conducted in Zambia, Pinchoff et al. discussed how urbanization, the creation of irrigation systems, and road construction can have a major impact on malaria incidence by creating

new permanent mosquito breeding sites, which allow mosquitoes to breed throughout the year [15,21].



Figure 6. The new road with its drainage water collectors. Observe that in both figures, water is present despite being in the drought season.

In our study, 50.6% of malaria diagnoses were made by rapid tests and 22% by a combination of thick film analysis and RDT. RDT, although not the gold standard for malaria diagnosis, has 98% sensitivity and 99.3% specificity for *P. falciparum* against microscopy and is approved for use as a diagnostic test by the WHO [22,23]. Our finding is consistent with those presented by the NMCP and the World Malaria Report 2016 [4,24]. However, these data contrast with some studies conducted in other rural areas of Angola, in which diagnosis was made by RDT alone. One such example is a study by Mateusz et al. conducted in Huambo and Uíge in 2016, in which nearly 80% of cases were diagnosed with RDT [25]. The poor sanitary conditions in many parts of rural Africa are well known, which could explain the high percentage of rapid tests used to diagnose malaria in those areas. The NMCP reported that 47% of malaria diagnoses were made by RDT in 2013 versus 82% in 2016 (80% in Benguela) [24].

Notably, most of the malaria patients in our study (89%) received intravenous antimalarial treatment. In addition, 64% required hospitalization, even though only 25% presented criteria for complicated malaria. However, with regard to the last finding, it is important to note that in the years 2015 and 2016, the availability of the reactants needed to perform biochemical and blood count analyses was limited and intermittent. As a result, the definition of “complicated malaria” was, in many cases, exclusively based on clinical judgment, a clear study limitation in terms of diagnostic certainty. This result also shows how both national and international guidelines for the management of malaria are often disregarded, a finding that was also made by Mateusz et al. [25]. Given the lack of continuing education, together with the continual shortage of diagnostic material and limited treatment options, healthcare personnel are forced to manage patients with malaria as best they can in these real-life conditions.

Our findings regarding the percentage of complicated cases differ from those reported by the NMCP, which found that 9.4% of malaria cases in 2015 met the criteria for compli-

cated malaria, and 77% received an oral ACT combination therapy [24]. This indicates a discrepancy between the diagnostic tests performed, the reported cases, and the treatment provided, as reported in other regions of the country [25,26]. These discrepancies, as presented in a paper by Julie I. et al. in Luanda, cast doubt on the true burden of malaria and highlight the need to strengthen the NMCP [27]. As referred to in the WHO's Test, Treat, and Track (T3), case management and reporting are essential to optimize resources and reduce malaria morbidity and mortality of malaria to address the serious consequences derived from the withdrawal of funds [28].

This study has several limitations, most of which are related to the retrospective design. First, the results were based on data obtained by reviewing hospital registration records and medical records. In any case, we are confident that the data obtained represent a situation very close to the real one because, on the one hand, they are the only existing registries in the city, and on the other hand, the national malaria control program has implemented a data collection system that obliges all centers to send periodic reports each month, thus, reducing the error rate. In any case, we are aware of this limitation that is inherent to the design of the project. Likewise, as mentioned above, reagents for biochemistry and blood count analyses were often out of stock, and thus, the diagnosis of "complicated malaria" was based on clinical judgment.

The epidemiology of malaria is highly complex due to the multitude of factors involved (malaria parasites, vectors, human hosts, and the environment). Notwithstanding these challenges, understanding the link between malaria transmission and climate- and human-related factors is essential to developing measures to reduce transmission and eliminate malaria from endemic areas. Currently, factor mapping of small areas considered hotspots is a widely used technique to optimize resources [18,20,21,26].

5. Conclusions

In the present study, we observed a substantial increase in the incidence of malaria in Cubal during the three-year study period. The case distribution was highly heterogeneous across hyperendemic areas, even within the same municipality. Our findings show that Cubal has a seasonal mesoendemic malarial transmission pattern in an area considered historically stable mesoendemic. The seasonal transmission of malaria has several important implications, mainly the need to implement control strategies, including chemoprevention in children [17,29]. Furthermore, an interesting finding of this study was the chronobiological association between the construction of a civil engineering project (a road) and the incidence of malaria.

The construction of a road (and the ditches designed to divert water from the road) was the only factor with chronological and biological plausibility that could have provided favorable conditions for mosquito breeding sites near inhabited areas, leading to a different seasonal pattern compared to other neighborhoods in the district.

Further studies are essential to evaluate the possible factors influencing the observed change in the epidemiology of Cubal, such as factors related to people's behavior and knowledge, as well as complementary entomological studies.

Author Contributions: Conceptualization, E.G.O. and I.M.; methodology, E.G.O., I.M. and A.B.; software, A.B.; validation, E.G.O., I.M., F.S. and A.S.-M.; formal analysis, A.B.; investigation, E.G.O., A.N.E.E., J.J.N., A.T., F.G.E., A.C. and M.M.; contributed to the data collection and laboratory work; data curation, E.G.O. and A.B.; writing—original draft preparation, E.G.O.; writing—review and editing, all the authors; visualization, E.G.O. and I.M.; supervision, I.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the institutional review board of both hospitals in Angola (HM and HNSP) and by the Ethical Review Board at the Vall d'Hebron University Hospital (PR(AG)383/2016). The study was approved by the governmental organizations of Cubal with the support of the Public Health department, as well as by the "sobas"

(the traditional leaders in Cubal). All data were anonymized. Data confidentiality was ensured throughout the study in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived because the data were collected anonymously from the patient records of the two participating hospitals where they are registered numerically.

Data Availability Statement: The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request: egilo@santpau.cat.

Acknowledgments: We want to thank all the HNPS staff for their effort and dedication to improving the health of their patients and the HM staff for providing us with all the necessary data. We want to thank Saúde Pública Department of Angola for his collaboration.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- World Health Organization. *Estrategia Técnica Mundial Contra la Malaria 2016–2030*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015.
- World Health Organization. *World Malaria Report 2022*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
- World Health Organization. *World Malaria Report 2021*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.
- Angola Ministério de Saúde. Inquérito de Indicadores Múltiplos e de Saúde (IIMS) 2015–2016 de Angola. Relatório Final. Available online: <https://dhsprogram.com/methodology/survey/survey-display-477.cfm> (accessed on 5 September 2022).
- Angola Ministério de Saúde. Malaria Indicator Survey 2011. Final Report. Available online: <http://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS11/MIS11.pdf> (accessed on 5 September 2022).
- Smith Gueye, C.; Genigk, M.; Newby, G.; Lourenco, C.; Uusiku, P.; Liu, J. Namibia's path toward malaria elimination: A case study of malaria strategies and costs along the northern border. *BMC Public Health* **2014**, *14*, 1190. [CrossRef] [PubMed]
- President's Malaria Initiative: Malaria Operational Plan FY 2021. Angola; PMI: Washington, WA, USA, 2021. Available online: <http://www.pmi.gov/docs/default-source/default-documentlibrary/malaria-operational-plans/fy21/> (accessed on 4 September 2022).
- World Health Organization. *World Malaria Report 2017*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017.
- Instituto Nacional de Estadísticas de Angola. *Resultados Definitivos, Recenseamento geral da população e Habitação 2014*; INE, Instituto Nacional de Estatística: Luanda, Angola, 2016.
- Ministério do Planeamento e do Desenvolvimento Territorial e Ministério de saúde de Angola. *Plano Municipal de Desenvolvimento Sanitário 2013–2017 do Cubal*; Luanda, Angola, 2012.
- Salvador, F.; Cossio, Y.; Riera, M.; Sánchez-Montalvá, A.; Bocanegra, C.; Mendioroz, J.; Eugenio, A.N.; Sulleiro, E.; Meredith, W.; López, T.; et al. Changes in malaria epidemiology in a rural area of Cubal, Angola. *Malar. J.* **2015**, *14*, 21. [CrossRef] [PubMed]
- World Health Organization. *Tratamiento del Paludismo Grave—Manual Práctico*, 3rd ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 2012.
- Cubal Historical Weather, Angola: World Weather Online. Available online: <http://www.worldweatheronline.com/Cubal-weather-history/Benguela/AO.aspx> (accessed on 1 August 2020).
- Guthmann, J.P.; Llanos-Cuentas, A.; Palacios, A.; Hall, A.J. Environmental factors as determinants of malaria risk. A descriptive study on the northern coast of Peru. *Trop. Med. Int. Health* **2002**, *7*, 518–525. [CrossRef] [PubMed]
- Pinchoff, J.; Chaponda, M.; Shields, T.M.; Sichivula, J.; Mukeba, M.; Mulenga, M.; Kobayashi, T.; Curriero, F.C.; Moss, W.J. Individual and Household Level Risk Factors Associated with Malaria in Nchelenge District, a Region with Perennial Transmission: A Serial Cross-Sectional Study from 2012 to 2015. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0156717. [CrossRef] [PubMed]
- World Health Organization. *World Malaria Report 2019*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019.
- Guillebaud, J.; Mahamadou, A.; Zamanka, H.; Katzelma, M.; Arzika, I.; Ibrahim, M.L.; Eltahir, E.A.; Labbo, R.; Druilhe, P.; Duchemin, J.B.; et al. Epidemiology of malaria in an area of seasonal transmission in Niger and implications for the design of a seasonal malaria chemoprevention strategy. *Malar. J.* **2013**, *12*, 379. [CrossRef] [PubMed]
- Tine, R.C.; Ndour, C.T.; Faye, B.; Cairns, M.; Sylva, K.; Ndiaye, M.; Ndiaye, J.L.; Sow, D.; Cisse, B.; Magnussen, P.; et al. Feasibility, safety and effectiveness of combining home based malaria management and seasonal malaria chemoprevention in children less than 10 years in Senegal: A cluster-randomised trial. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2014**, *108*, 13–21. [CrossRef] [PubMed]
- Magalhães, R.J.; Langa, A.; Sousa-Figueiredo, J.C.; Clements, A.C.; Nery, S.V. Finding malaria hot-spots in northern Angola: The role of individual, household and environmental factors within a meso-endemic area. *Malar. J.* **2012**, *11*, 385. [CrossRef] [PubMed]
- Clark, T.D.; Greenhouse, B.; Njama-Meya, D.; Nzarubara, B.; Maiteki-Sebuguzi, C.; Staedke, S.G.; Seto, E.; Kamya, M.R.; Rosenthal, P.J.; Dorsey, G. Factors Determining the Heterogeneity of Malaria Incidence in Children in Kampala, Uganda. *J. Infect. Dis.* **2008**, *198*, 393–400. [CrossRef] [PubMed]
- Bousema, T.; Griffin, J.T.; Sauerwein, R.W.; Smith, D.L.; Churcher, T.S.; Takken, W.; Ghani, A.; Drakeley, C.; Gosling, R. Hitting Hotspots: Spatial Targeting of Malaria for Control and Elimination. *PLoS Med.* **2012**, *9*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- Gokhale, S. Saving Private Ryan: The Indian Scenario (Rapid Diagnosis of Malaria at Regimental Aid Post). *Mad. J. Armed Forces India* **2004**, *60*, 137–141. [CrossRef] [PubMed]
- World Health Organization. *Practical Application of In Vitro Diagnosis, Public Report*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.

24. Essendi, W.M.; Vardo-Zalik, A.M.; Lo, E.; Machani, M.G.; Zhou, G.; Githeko, A.K.; Yan, G.; Afrane, Y.A. Epidemiological risk factors for clinical malaria infection in the highlands of Western Kenya. *Malar. J.* **2019**, *18*, 211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. World Health Organization. *World Malaria Report 2016*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016.
26. Plucinski, M.M.; Ferreira, M.; Ferreira, C.M.; Burns, J.; Caparayi, P.; João, L.; da Costa, O.; Gill, P.; Samutondo, C.; Quivrinja, J.; et al. Evaluating malaria case management at public health facilities in two provinces in Angola. *Malar. J.* **2017**, *16*, 186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Thwing, J.I.; Mihigo, J.; Fernandes, A.P.; Saute, F.; Ferreira, C.; Fortes, F.; de Oliveira, A.M.; Newman, R.D. How much malaria occurs in urban Luanda, Angola? A health facility-based assessment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2009**, *80*, 487–491. [[CrossRef](#)]
28. World Health Organization. *Scaling Up Diagnosis Testing*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012.
29. Gosoniu, L.; Veta, A.M.; Vounatsou, P. Bayesian Geostatistical Modeling of Malaria Indicator Survey Data in Angola. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e9322. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

10.2 ENCUESTA CAP

NÚMERO RANDOMIZAÇÃO _____

DATA DO INQUERITO _____

BAIRRO/COMUNA _____

Bom dia, vimos do Hospital Nossa Senhora da Paz, do Hospital Municipal. Estamos a fazer um estudo de investigação para conhecer se no seu bairro tem risco de ter Malária e para poder conhecer isso precisamos de fazer umas perguntas.

1. Há quanto tempo você mora neste bairro? _____ (Anos)
2. Chefe de família entrevistado: Homem/ Mulher. Idade _____
3. Quantas pessoas vivem na casa? (¿Idade de cada membro da família?)

Meninos (<5a): _____
Jovem (5-12a): M _____
Jovem (12-17a): M _____
Senhor (>18a): M _____
Velho(>60a):M _____

Meninas (<5a): _____
Jovem(5-12a): F _____
Jovem (12-17a): F _____
Senhora (>18a):F _____
Velha(>60a): F _____

4. ¿Que estudo completou?
 - Ensino primário
 - Primeiro ciclo (7-9)
 - Ensino superior
 - Iniciação a 6º classe
 - Segundo ciclo (10-12/13)
 - Não estudos

5. Você trabalha? SIM ☐ NÃO ☐
 - Agricultura
 - Artesanato
 - Oficial
 - Outros (especifique): _____
 - Pecuária
 - Construção
 - Militar

6.- Nas primeiras horas da manhã ou ao início da noite, tem costume se encontrar na comunidade? (Na Igreja, reunião local) SIM ☐ NÃO ☐

7. Tem luz eléctrica na sua casa? SIM ☐ NÃO ☐

8. Onde é que conseguem a água?
 - a. Água canalizada conectada a vivenda
 - b. Água canalizada até o quintal
 - c. Água canalizada pública (chafariz)
 - d. Cacimba perfurada e canalizada
 - e. Cacimba perfurada e protegida (sonda de água)
 - f. Cacimba perfurada não protegida.
 - g. Água da nascente protegida
 - h. Água da nascente não protegida
 - i. Água da chuva...
 - j. Camião com cisterna.
 - k. Carro com depósito pequeno de água
 - l. Água superficial (rio/lagoa)
 - m. Água mineral
 - n. Outro _____

-
9. Que tipo de instalações sanitárias costumam os membros da família de usar?
- Sanita automática ou manual
 - Sanita vertida a fossa
 - Latrina
 - Balde
 - Nenhuma instalação/ ar livre.
 - Outro _____
10. Onde fica a casa de banho?
- Dentro de casa
 - Fora de casa
 - Ar livre
 - O mesmo para todo o quintal
11. Onde fica a cozinha?
- Dentro da casa
 - Fora da casa
 - Ar livre
12. Cobre de areia a cacimba ou outros criadouros de mosquitos na sua casa? (Olhar o desenho dos criadouros de mosquitos) SIM ☐ NÃO ☐
13. Onde deitam o lixo?
- Deitam na rua/ ar livre
 - Deitam no contentor de lixo
 - C. Num buraco perfurado
14. Quantos quartos têm para dormir? _____
15. Tem mosquiteiros na sua casa? SIM ☐ NÃO ☐
- Quantas? _____
16. Há quanto tempo que você tem os mosquiteiros? _____
17. O mosquiteiro foi comprado ou foi doado? _____
18. Desde que tem o mosquiteiro, este foi embebido ou submerso em um líquido para matar ou repelir mosquitos? SIM ☐ NÃO ☐
19. Quem acostuma a dormir em baixo do mosquiteiro? _____
20. Já alguém entrou na casa para pulverizar as paredes internas contra mosquitos?
SIM ☐ NÃO ☐ Quando foi a última vez? _____
21. Alguém tem pulverizado o exterior da sua casa? SIM ☐ NÃO ☐
- Quando foi a última vez? _____
22. Quantas pessoas tiveram malária no último ano?
- Crianças: _____ Jovem: _____
- Senhor: _____ Velhos: _____
23. Alguém da família apanhou malária mais de uma vez no ano passado?
- SIM ☐ NÃO ☐ Quantos? _____
- Onde foram diagnosticados? _____

24. Faleceu alguém da casa no último ano?

- a. Quantos? _____
- b. Causa? _____

25. Você acha que a malária é mesmo um problema para a sua família? SIM NÃO

26. Se você tiver malária onde vai primeiro?

- a. Centro de Saúde ou Hospital.
- b. Automedicação
- c. Kimbamba
- d. Outros (especificar): _____

27. Tem possibilidade de chegar ao posto de saúde ou hospital ao longo do dia e noite?

SIM NÃO

28. Você consome todos os comprimidos para a malária que orienta o pessoal de saúde?

SIM NÃO

29. Onde compra os comprimidos para a malária?

- a. Posto de medicamentos da praça
- b. Farmácia externa ao hospital
- c. Farmácia do hospital

30. Como acha que apanhamos a malária? (Não ler a resposta a pessoa entrevistada)

- a. Água
- b. Pessoa a pessoa
- c. Alimentos contaminados
- d. Picadura do mosquito Anopheles
- e. Parasite que entra com a picada do mosquito
- f. Outro (especifique) _____
- g. Ar
- h. Mordedura de rato
- i. Picada de mosquito
- j. No sei

31.- O que sentes quando tens malária? (Não ler a resposta a pessoa entrevistada)

- a. Febre alta
- b. Dor na musculatura e ossos
- c. Debilidade e cansaço
- d. Não sei
- e. Dor de cabeça
- f. Cambraia
- g. Vômitos e diarreia
- h. Outro (especifique) _____

32.- O que fazes para prevenir da malária? (Não ler a resposta a pessoa entrevistada)

- a. Tapar com areia os buracos em volta da casa
- b. Fazer jornadas de limpeza na comunidade
- c. Drenagem das lagoas, remansos de águas
- d. Perfuração qualquer coisa que pode reter a água e está no quintal, jardim, terreno baldio ou bairro
- e. Use rede mosquiteira
- f. Use de repelentes
- g. Proteção pessoal (uso de roupa que proteja das picaduras)
- h. Práticas tradicionais para prevenir da malária
- i. Roçado da vivenda
- j. Não sei
- k. Outro (especifique) _____

33.- O Ministério de Saúde tem realizado medidas de prevenção contra a malária? SIM NÃO

34.- O Ministério de Saúde faz jornadas de educação de Malária? SIM NÃO

CHECK-LIST: (reparar sem perguntar, só olhar)

1.- Em volta da casa tem criadouros de mosquitos (Distancia na que se encontram) >50m
<50m

2.- Em volta da casa tem uma lagoa, rio ou água estancada >50m < 50m

3.- Cria animais em casa. Especificar tipo de animais e quantidade

- | | |
|--------------------|--------------------------------|
| a. Galinhas: _____ | d. Patos: _____ |
| b. Porco _____ | f. Gado: _____ |
| c. Cabrito _____ | g. Outros (especificar): _____ |

- I. Distancia na que moram os animais da casa
>50m < 50m

4.- Tem ervas em volta da casa menor de 50m: SIM ❖ NÃO ❖

5.- Tem lavra em volta da sua casa: SIM ❖ NÃO ❖

6.- Tem janelas com redes mosquiteiras: SIM ❖ NÃO ❖

7.- Tipo de Teto:

- | | |
|--------------|--------------------|
| a. Capim | e. Madeira |
| b. Plástico | f. Chapas de zinco |
| c. Lussatite | g. Telha |
| d. Estuque | h. Outros _____ |

8.- Tipo de parede:

- | | |
|----------------|------------------------|
| e. Capim | f. Papelão / Plástico |
| f. Pão aplique | g. Adobe |
| g. Palma | h. Madeira reutilizada |
| h. Stone | i. Bloco |
| i. Rípias | j. Outros _____ |

9.- Tipo de Chão:

- | | |
|----------------|---------------------------|
| j. Terra/Areia | e. Madeira |
| k. Palma | f. Parquet/Madeira polida |
| l. Mosaico | g. Cimento |
| m. Tapete | h. Outros _____ |

10.- Olhar as mosquiteiras da casa