

**Multimed 2015; 19(1)**

**ENERO-MARZO**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Paludismo. Un problema actual.**

**Malaria. A current problema.**

**Virginia Isel Rodríguez Salazar.**

*Especialista de Primer Grado en Pediatría. Master en Atención Integral al Niño. Asistente. Hospital Pediátrico General Milanés. Bayamo. Granma.*

## **Resumen**

**Introducción:** el paludismo o malaria es una enfermedad parasitaria transmitida por mosquitos que ha afligido a los seres humanos por milenios. A pesar de los avances en conocimiento, esta enfermedad continúa causando morbilidad y mortalidad significativas alrededor del mundo.

**Objetivo:** realizar una revisión de la literatura reciente sobre la epidemiología, diagnóstico, tratamiento del paludismo.

**Método:** la búsqueda se realizó en las bases de datos Medline y se revisaron artículos publicados desde 2009 al 2014.

**Conclusiones:** este artículo hace énfasis en la importancia de tener un alto grado de sospecha de la malaria, hacer un diagnóstico rápido y acertado y dar el tratamiento antimalárico apropiado con el fin de optimizar el pronóstico del paciente infectado.

**Descriptores DeCS:** **MALARIA/diagnóstico; MALARIA/epidemiología; MALARIA/transmisión; MALARIA/terapia; MALARIA/complicaciones.**

## **Abstract**

**Introduction:** the malaria is a parasitic disease transmitted by mosquitoes, and it has affected the human being for years. In spite of the advances in knowledge, this illness continues causing outstanding morbidity and mortality around the world.

**Objective:** to perform a review of the recent literature on the epidemiology, diagnostic and treatment of malaria.

**Method:** the research was made in the Medline databases and there were checked the articles published since 2009 to the 2014. **Conclusions:** This article made an emphasis in the importance of having a high suspicion degree of malaria, making a fast diagnostic and giving a proper antimalarial treatment with the purpose to optimize the prognosis of the patient infected.

**Subject heading: MALARIA/diagnosis; MALARIA/epidemiology; MALARIA/transmission; MALARIA/therapy; MALARIA/complications.**

## **INTRODUCCIÓN**

A pesar de que ha pasado más de un siglo desde que se descubrieron las causas del paludismo, todavía no se cuenta con una cura contra la certera picada de la anofeles hembra cuando llega repleta de esporozoitos de plasmodios y, mientras se alimenta de sangre para nutrir sus huevos, inyecta los parásitos, que se apresuran a alojarse en los hepatocitos de la víctima. <sup>1,2</sup> La malaria hoy día afecta al mayor número de personas jamás conocido en la historia y es endémica en 106 países. <sup>3</sup> Amenaza a media humanidad y su increíble adaptabilidad le ha mantenido con nosotros desde el principio de nuestra vida en la tierra. Es posible que los dinosaurios tuvieran malaria, pues se sabe que afecta a los pájaros, puercoespines, monos, serpientes y ardillas voladoras, entre otras especies. <sup>4,5</sup> Las momias egipcias muestran signos de paludismo, Hipócrates documentó las etapas de la enfermedad y es posible que esta enviara al otro mundo a Alejandro el Grande. <sup>3</sup>

Aproximadamente la mitad de la población mundial habita en zonas con riesgo de contraer el paludismo a través de picadas de mosquitos infectados. Cada año, unos 250 millones de personas sufren de esta enfermedad y un millón de ellos fallecen. La mayoría son niños africanos menores de cinco años. Existe un consenso creciente sobre los mejores métodos disponibles de prevención y tratamiento. Además, organizaciones internacionales como la Organización Mundial por la Salud (OMS) han establecido objetivos ambiciosos para emprender una lucha a gran escala contra el paludismo. <sup>6,7</sup>

En países no endémicos el paludismo también ha mostrado un considerable aumento de su incidencia, fundamentalmente a expensas del paludismo importado.<sup>8</sup> También se han dado casos de paludismo introducido, adquirido por la transmisión al mosquito desde un caso importado en un área no endémica; de paludismo inducido, adquirido por maniobras diversas (trasfusiones, inoculaciones accidentales con agujas contaminadas, etc.) y de paludismo críptico, aquel que no puede asociarse a casos secundarios y en cuyo origen se ha relacionado con una frecuencia también creciente, el transmitido por mosquitos procedentes de zonas endémicas que han sido transportados en aviones, barcos e incluso en el equipaje de los viajeros.<sup>9</sup>

Por todo lo anteriormente expuesto nos sentimos motivados a realizar una revisión descriptiva del tema, tomando como fuente las publicaciones más actualizadas en los últimos cinco años en sitios web, directrices de la organización mundial de la salud e investigaciones realizadas en el África subsahariana y América Latina con el objetivo de brindar al lector elementos de actualización, para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

## **DESARROLLO**

### **Diagnóstico/ Epidemiología del paludismo.**

El paludismo se observa en la mayor parte de las regiones tropicales y subtropicales, especialmente en el África subsahariana.

El *P. falciparum* predomina en África, Nueva Guinea y Haití; la variante *P. vivax* es más frecuente en América Central y el subcontinente indio. El *P. malariae* se encuentra en la mayor parte de las áreas endémicas, especialmente en todo el África subsahariana y el *P. ovale* es relativamente infrecuente fuera de África. Se identifican zonas de alta transmisión en muchas partes del África subsahariana, en la región amazónica y en el Asia sudoriental (Tailandia e Indonesia).

Científicos de Francia y de la República Gabonesa anunciaron el descubrimiento de un nuevo agente del paludismo que infecta a los chimpancés en el África central. Los expertos indican que la nueva especie, identificada como *Plasmodium gaboni*, está vinculada a la forma más virulenta que ataca a los seres humanos.<sup>10,11</sup>

### **Paludismo y condiciones socioeconómicas**

La malaria está íntimamente ligada a la pobreza, siendo a la vez causa y consecuencia de ella. Junto con el sida y la tuberculosis, la malaria es uno de los tres retos más importantes de salud pública que están socavando el desarrollo de los países más pobres del mundo. En países con transmisión intensa y permanente, la lucha contra esta enfermedad puede llegar a significar hasta el 40% del presupuesto destinado a salud pública.<sup>12</sup> La malaria deteriora constantemente, aunque de modo lento, la vitalidad de una comunidad. En los niños produce defectos congénitos y de desarrollo y trastornos de la nutrición, facilita otros procesos infecciosos y retrasa su desarrollo mental, lo que impide la asistencia a la escuela y el desarrollo educativo y cultural de la población.<sup>13</sup> Los adultos con paludismo crónico son poco productivos e incapaces de ganarse un salario o de cultivar la tierra. En los países endémicos no hay un solo aspecto de la vida que no esté afectado directa o indirectamente por esta enfermedad, que supone una importante carga para el desarrollo económico y social.<sup>14</sup>

La epidemiología del paludismo es compleja y puede presentar variaciones considerables incluso en zonas geográficas relativamente pequeñas. En muy pocos países se ha podido erradicar la malaria y por el contrario en otros se ha observado un recrudecimiento en los últimos años. En la actualidad las estrategias de control de la malaria se basan en el diagnóstico y tratamiento precoces y efectivos mediante test de diagnóstico rápido y terapia combinada con artemisininas, en la utilización de mosquiteras impregnadas con insecticidas, en el tratamiento preventivo intermitente en embarazadas y niños, en la lucha contra el mosquito transmisor y en el desarrollo de vacunas.<sup>15,16</sup>

## **Transmisión**

El paludismo se transmite exclusivamente por la picadura de mosquitos del género Anopheles. La intensidad de la transmisión depende de factores relacionados con el parásito, el vector, el huésped humano y el medio ambiente. En el mundo hay unas 20 especies diferentes de Anopheles que tienen importancia local. Todas las especies importantes como vector pican por la noche. Estos mosquitos se crían en agua dulce de poca profundidad (charcos, campos de arroz o huellas de animales). La transmisión es más intensa en lugares donde los vectores tienen una vida relativamente larga que permite que el parásito tenga tiempo para completar su desarrollo en el interior del mosquito, y cuando el vector prefiere picar al ser humano antes que a otros animales. Por ejemplo, la larga vida y la fuerte preferencia por los humanos que presentan las especies que actúan como vector en

África son la causa de que más del 85% de las muertes por paludismo se registren en ese continente. <sup>17</sup>

La transmisión también depende de condiciones climáticas que pueden modificar el número y la supervivencia de los mosquitos, como el régimen de lluvias, la temperatura y la humedad. En muchos lugares la transmisión es estacional, alcanzando su máxima intensidad durante la estación lluviosa e inmediatamente después. Se pueden producir epidemias de paludismo cuando el clima y otras condiciones favorecen súbitamente la transmisión en zonas donde la población tiene escasa o nula inmunidad, o cuando personas con escasa inmunidad se desplazan a zonas con transmisión intensa, como ocurre con los refugiados o los trabajadores migrantes. <sup>18</sup>

La inmunidad humana es otro factor importante, especialmente entre los adultos residentes en zonas que reúnen condiciones de transmisión moderada a intensa. La inmunidad se desarrolla a lo largo de años de exposición y, a pesar de que nunca proporciona una protección completa, reduce el riesgo de que la infección cause enfermedad grave. Es por ello que la mayoría de las muertes registradas en África corresponden a niños pequeños, mientras que en zonas con menos transmisión y menor inmunidad se encuentran en riesgo todos los grupos de edad. <sup>19-21</sup>

### **Quién está en riesgo**

Aproximadamente la mitad de la población mundial corre el riesgo de padecer el paludismo. La mayoría de los casos y de las muertes se registran en el África subsahariana. No obstante, también se ven afectadas Asia, Latinoamérica y, en menor medida, Oriente Medio y algunas zonas de Europa. <sup>22</sup> En 2013 el paludismo estaba presente en 97 países y territorios.

Entre los grupos de población que corren un riesgo especial se encuentran:

- Los niños pequeños de zonas con transmisión estable que todavía no han desarrollado inmunidad protectora frente a las formas más graves de la enfermedad. Los niños pequeños son el grupo que más contribuye a la mortalidad mundial por paludismo.
- Las embarazadas no inmunes. El paludismo produce tasas elevadas de aborto (hasta un 60% en el caso de la infección por *P. falciparum*) y tasas de mortalidad materna del 10% al 50%. <sup>23,24</sup>

- Las embarazadas seminmunes de zonas con alta transmisión. El paludismo puede producir abortos y bajo peso al nacer, especialmente durante los dos primeros embarazos. Se calcula que anualmente mueren 200 000 lactantes a consecuencia del paludismo adquirido durante el embarazo.
- Las embarazadas seminmunes infectadas por el VIH de zonas con transmisión estable corren mayor riesgo de sufrir el paludismo en todos sus embarazos. Las mujeres con infección palúdica placentaria también corren mayor riesgo de transmitir la infección a sus hijos recién nacidos. <sup>25</sup>
- Los pacientes con VIH/sida.
- Los viajeros internacionales procedentes de zonas no endémicas corren mayor riesgo de sufrir el paludismo y sus consecuencias, pues carecen de inmunidad.
- Los emigrantes de zonas endémicas y sus hijos residentes en zonas no endémicas también corren mayor riesgo cuando vuelven de visita a sus países, debido a la inexistencia o atenuación de la inmunidad. <sup>26,27</sup>

### **Síntomas de Paludismo**

La fiebre es el síntoma de la malaria por excelencia, y el más frecuente. Aunque no viene sola, ya que suele acompañarse de escalofríos, sudoración, cefaleas y dolores generalizados de músculos y articulaciones. Otros síntomas que pueden aparecer son vómitos y diarrea. Como puede verse los síntomas de la malaria son muy inespecíficos, pudiendo ser similares a una gripe o a una gastroenteritis, por ello conviene ser muy cautos y evitar estas confusiones, especialmente en el caso del paludismo falciparum, ya que puede ser fatal en uno a dos días, provocando un fallo multiorgánico (paludismo grave y complicado) si no se diagnostica y trata precozmente. Por lo tanto, cuando un viajero procedente de áreas endémicas de paludismo comienza con fiebre debemos asumir que tiene paludismo mientras no demostremos lo contrario. <sup>28</sup>

El tiempo que media entre la picadura del mosquito y la aparición del cuadro clínico es de 7 a 14 días para *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*, y de 7 a 30 días para *P. malariae*, pero puede ser mucho más prolongado en pacientes semiinmunes o en personas que ha estado tomando medicamentos antipalúdicos como quimioprofilaxis. En zonas con alta transmisión palúdica, la presencia del parásito en la sangre no significa necesariamente que el paciente tenga paludismo y la fiebre puede corresponder a otra enfermedad. <sup>29</sup>

La forma más grave es el paludismo por *P. falciparum* (terciana maligna) que puede mostrar un cuadro clínico muy variado que incluye, además de los síntomas clásicos (fiebre, escalofríos, sudoración y cefalea), tos, diarrea, dificultad respiratoria e incluso evolucionar hacia el shock con coagulopatía de consumo, insuficiencia renal y hepática, edema pulmonar y encefalopatía aguda que puede llegar al coma y muerte (paludismo cerebral). El tratamiento rápido es esencial, incluso en los casos leves, porque pueden aparecer de forma repentina complicaciones irreversibles. En los niños no tratados y en los adultos no inmunes la tasa de letalidad es superior al 10%.<sup>30</sup>

Las otras formas de paludismo, como la causada por *P. vivax* (terciana benigna), *P. malariae* (cuartana) y *P. ovale*, por lo regular no amenazan la vida, excepto en los niños de muy corta edad, los ancianos y los pacientes con enfermedades concurrentes o inmunodeficiencia. Después de un lapso sin fiebre se repite el ciclo de escalofríos, fiebre y sudoración todos los días, en días alternos o cada tercer día. La duración del ataque primario no tratado varía desde una semana hasta un mes o más. Las recaídas verdaderas después de periodos sin parasitemia son frecuentes (en el caso de las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*) y pueden surgir a intervalos regulares durante cinco años o más. Las infecciones palúdicas por *P. malariae* pueden persistir hasta 50 años, con crisis febriles recurrentes. Las personas parcialmente inmunes o que han estado tomando medicamentos profilácticos pueden mostrar un cuadro clínico atípico y grandes variaciones del periodo de incubación.<sup>30,31</sup>

### **Diagnóstico del Paludismo**

Las cuatro formas de paludismo humano pueden ser tan semejantes respecto a sus síntomas que es prácticamente imposible diferenciarlas por especie si no se hacen estudios de laboratorio. Además, el patrón febril de los primeros días de la infección se asemeja al que se observa en las etapas incipientes de otras enfermedades víricas, bacterianas o parasitarias.

La confirmación del diagnóstico se hace por la demostración de los parásitos del paludismo en frotis de sangre y en gota gruesa. Pueden ser necesarios los estudios microscópicos repetidos cada 12 a 24 horas, por la variación del número de parásitos en sangre periférica, sobre todo en la infección por *P. falciparum*. Incluso, a veces, no se puede demostrar la presencia de parásitos en los frotis de pacientes que han sido tratados en fecha reciente o que están bajo tratamiento.

Existen métodos de diagnóstico muy sensibles como las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos o mediante la detección de antígenos circulantes del plasmodio (tests rápidos de inmunocromatografía, útiles sobre todo para el paludismo por *P. falciparum*). Los anticuerpos, demostrables por inmunofluorescencia u otras técnicas, pueden aparecer después de la primera semana de infección y persistir durante años por lo que pueden indicar sólo una infección previa y, por lo tanto, no son útiles para el diagnóstico de la enfermedad actual. <sup>32,33</sup>

### **Tratamiento del Paludismo**

El tratamiento de las personas infectadas de malaria es indispensable para evitar que actúen como fuente de infección para los mosquitos y de esta forma interrumpir la cadena epidemiológica. En las zonas endémicas es de especial importancia, además del tratamiento, tomar medidas para evitar que los mosquitos piquen a los enfermos (mosquiteros, repelentes, etcétera). Cuando un paciente que reside o procede de una zona palúdica tiene fiebre, es necesario preparar y estudiar una gota gruesa y un frotis de sangre teñidos con Giemsa para confirmar el diagnóstico e identificar la especie del parásito.

Los pacientes con paludismo grave y los que no pueden tomar medicación por vía oral deben recibir tratamiento antipalúdico por vía parenteral. Cuando existen dudas acerca de la posible resistencia del parásito infectante, se debe administrar quinina o quinidina. Actualmente se recomiendan las terapias combinadas con artemisina. Los derivados de la artemisina son los antimaláricos más potentes y con menos efectos adversos que existen en la actualidad. Su eficacia aumenta al combinarlos con otros fármacos, con lo cual se disminuye, además, la aparición de resistencias al tratamiento. <sup>33</sup>

### **Quimioprofilaxis del paludismo**

Los viajeros no inmunes que estarán expuestos a las picaduras de mosquitos en zonas palúdicas deben utilizar en forma regular fármacos supresores (atovacuna/proguanil, mefloquina, doxiciclina, cloroquina). Se recomienda también la quimioprofilaxis en las mujeres embarazadas y en los niños de corta edad.



Ninguna de las pautas de profilaxis con fármacos protege al cien por cien frente a la malaria, y se deben sopesar, siempre, los posibles efectos adversos del fármaco o combinación de fármacos recomendados, con la posibilidad real de ser picado por un mosquito infectado. El riesgo de exposición de las personas que viven en algunas ciudades en muchas de las zonas palúdicas es nulo, por ejemplo en Asia sudoriental y América del Sur, y quizás no esté indicada la quimioprofilaxis en estos casos.

La distribución geográfica y la sensibilidad de los parásitos palúdicos a fármacos específicos cambia con gran rapidez, por lo que es importante solicitar y obtener la información más reciente sobre la distribución y extensión de las resistencias, antes de ordenar algún quimioprofiláctico. Para ello, en España se dispone de los Centros de Vacunación Internacional y Consejos al Viajero (ver web) donde se prescribe la pauta de quimioprofilaxis indicada según la zona a la que se viaja y se administran las vacunas recomendadas para la prevención de otras enfermedades infecciosas.

33,34

### **Métodos de control del Paludismo**

En la actualidad hay 109 países con malaria endémica, 45 de ellos en la Región de África de la OMS. La malaria endémica ya no se observa en muchos países templados y en zonas desarrolladas de los países tropicales, pero constituye una causa importante de enfermedad en muchas zonas tropicales y subtropicales donde el desarrollo socioeconómico es deficiente. También se identifican zonas de alta transmisibilidad en la Amazonía y en el Sudeste asiático.

Además, existen cada vez más problemas de resistencia farmacológica del parásito y de resistencias de los vectores a los insecticidas. El paludismo sigue siendo hoy día, como lo ha sido durante siglos, una pesada carga para las poblaciones de los trópicos y un peligro para las personas que viajan a estas zonas.

En la mayor parte de las zonas tropicales no es posible la erradicación del paludismo debido a la amplia distribución de las zonas de cría del mosquito *Anopheles*, al gran número de personas infectadas y a la falta de recursos, infraestructuras y programas de control. Siempre que sea, posible, la enfermedad se debe contener mediante la utilización prudente de insecticidas para eliminar el mosquito vector, el diagnóstico rápido y tratamiento adecuado del paciente, y la administración de quimioprofilaxis a grupos de alto riesgo.

Entre los medios disponibles para prevenir y combatir la malaria destacan:

Los mosquiteros tratados con insecticidas de larga duración.

El rociamiento de interiores con insecticidas de acción residual.

El tratamiento combinado con artemisininas

El tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo.

## **Vacuna**

Existen muchos motivos por los que en la actualidad no hay disponible una vacuna contra la malaria que pueda administrarse de forma rutinaria en los programas de vacunación de los países endémicos. El primer motivo es de índole biológico; los parásitos son organismos mucho más complejos que las bacterias y los virus. En el caso concreto del Plasmodium en cada estadio de su ciclo biológico (esporozoito, trofozoito, esquizonte, merozoito) su envoltura antigénica se modifica confundiendo al sistema inmune. Esto dificulta saber cuáles son los antígenos fundamentales que desencadenan una respuesta inmune eficaz.<sup>35</sup>

Pero hay otros motivos. Uno es el hecho de que la malaria y otras enfermedades tropicales no afectan a los países desarrollados, y por tanto, no se destinan suficientes recursos en investigación y desarrollo de medicamentos y vacunas contra estas enfermedades, lo que sumado a los escasos recursos económicos de los países afectados hace que muchas empresas farmacéuticas consideren poco rentable investigar en vacunas contra la malaria.

A nivel logístico, hay muchas dificultades para llevar a cabo ensayos clínicos en un contexto de pobreza como el africano donde ni siquiera mucha población está censada y la accesibilidad a las poblaciones es difícil por la precariedad de las vías de comunicación. Por otra parte, hasta ahora la OMS considera que las vacunas deben tener al menos una eficacia del 40-50% para que su uso sea aprobado, basándose en los resultados obtenidos con las vacunas para enfermedades víricas o bacterianas, sin tener en cuenta que tanto la dinámica de transmisión de la malaria como el parásito son mucho más complejos.

## **Avances en la vacuna antipalúdica**

Sin embargo, durante las últimas dos décadas, y especialmente en los últimos diez años se han realizado importantes avances que permiten ser optimistas en cuanto a

la posibilidad de desarrollar vacunas eficaces y que puedan utilizarse de forma masiva y rutinaria. Existen en la actualidad más de 70 vacunas candidatas en diferentes fases de investigación. La mayoría de ellas se dirigen frente a varios de los antígenos considerados importantes en el desencadenamiento de una respuesta inmune eficaz.

Pero los avances no solamente han venido del campo de la biología molecular y de la inmunología, sino que en los últimos años se están produciendo alianzas entre las empresas farmacéuticas, los estados, fundaciones privadas, universidades y ONGD que están aumentando los recursos financieros y humanos dirigidos a la lucha contra la malaria y otras enfermedades tropicales (como la leishmaniasis, por ejemplo). Estas alianzas están permitiendo el desarrollo de plataformas para la realización de ensayos clínicos en fase II-III en humanos, cuyo objetivo es demostrar que las vacunas no sólo son seguras e inmunogénicas, sino también eficaces en las poblaciones en las que se utilizarán si llegan a ser registradas. En todo esto ha influido, por supuesto, la presión social y ese nuevo concepto de la responsabilidad social corporativa.

No hay que olvidar, no obstante, que la malaria es una enfermedad muy compleja que no sólo se podrá abordar con las vacunas, sino con la suma de todas las herramientas disponibles: el diagnóstico y tratamiento precoces con pruebas y medicamentos eficaces, el tratamiento preventivo intermitente en niños y embarazadas, las redes mosquiteras impregnadas de insecticida y la lucha antivectorial.<sup>36,37</sup>

## **CONCLUSIONES**

La malaria mata anualmente casi tanta gente como el SIDA ha matado durante los últimos 15 años.

La malaria es una enfermedad muy antigua, que no ha sido erradicada. Es responsable de más de dos millones de muertes al año y afecta a más de 100 países, lo que representa el 40% de la población mundial. De los trescientos a quinientos millones de nuevos casos anuales, el 90% se dan en países africanos, sobre todo en comunidades rurales muy pobres, con acceso limitado a la atención sanitaria. La malaria mata a un niño cada 30 segundos, aunque las mujeres embarazadas y los refugiados también son vulnerables a esta enfermedad.

En algunas regiones, la malaria ha tomado proporciones epidémicas debido a conflictos armados, desplazamientos masivos de población, crisis económicas y cambios climáticos. Los países afectados por El Niño han experimentado un dramático aumento del número de casos por esta enfermedad.

Afrontar una enfermedad como la malaria, hace que los países pobres se sumen aún más en la pobreza. En África, un sólo ataque de malaria cuesta el equivalente a diez días de trabajo.

El coste económico de la malaria es enorme en términos de pérdida de ingresos y carga financiera para los sistemas sanitarios.

Por lo visto en esta revisión, nos damos cuenta que esta es una enfermedad mortal, pero que está en nuestras manos combatirla, ya que es muy fácil.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marina CF, Bond JG, Muñoz J, Valle J, Novelo-Gutiérrez R, Williams T. Efficacy and non-target impact of spinosad, Bti and temephos larvicides for control of Anopheles spp. in an endemic malaria region of southern Mexico. Parasit Vectors [Internet]. 2014 Jan [citado 20 Ago 2014]; 30;7:55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915226/> doi: 10.1186/1756-3305-7-55.
2. World Malaria Report. Geneva: WHO; 2013.
3. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 Oct [citado 17 Jul 2014] 25;10:CD008492. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD008492.pub3#Survey> doi: 10.1002/14651858.CD008492.pub3.
4. Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria treated with chloroquine. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 Oct [citado 17 Jul 2014] 26;10:CD004389.

Disponible

en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD004389.pub3>  
doi: 10.1002/14651858.CD004389.pub3.

5. García López Hortelano M, Fumadó Pérez V, González Tomé MI, Grupo de Trabajo de Enfermedades Tropicales de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2013 [citado 19 Ago 2014];78:124.e1-e8. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=90186345&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=37&ty=90&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=37v78n02a90186345pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90186345&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=37&ty=90&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=37v78n02a90186345pdf001.pdf)
6. Riley EM, Stewart VA. Immune mechanisms in malaria: new insights in vaccine development. Nature Medicine [Internet]. 2013[citado 19 Ago 2014];19:168-78. Disponible en: <http://www.nature.com/nm/journal/v19/n2/full/nm.3083.html>
7. Lacerda MV, Mourão MP, Alexandre MA, Siqueira AM, Magalhães BM, Martinez Espinosa FE, et al. Understanding the clinical spectrum of complicated Plasmodium vivax malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. Malar J [Internet]. 2012 Jan [citado 19 Ago 2014]; (11):12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3268102/>
8. Tusting LS, Thwing J, Sinclair D, Fillinger U, Gimnig J, Bonner KE, et al. Mosquito larval source management for controlling malaria. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 Aug 29 [citado 18 Ago 2014];8:CD008923. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008923.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD008923.pub2.
9. Cox-Singh J. Zoonotic malaria: Plasmodium knowlesi, an emerging pathogen. Curr Opin Infect Dis. 2012 Jun 15; 25 (5):530-6.
10. Sermwittayawong N, Singh B, Nishibuchi M, Sawangjaroen N, Vuddhakul V. Human Plasmodium knowlesi infection in Ranong province, southwestern border of Thailand. Malar J [Internet]. 2012 Feb 8[citado 18 Ago 2014]; 11:36.

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293766/> doi: 10.1186/1475-2875-11-36.

11. World Health Organization. Malaria Rapid Diagnostic Test Performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 4 (2012). [Internet]. 2012. [citado 18 Ago 2014]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77748/1/9789241504720\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77748/1/9789241504720_eng.pdf)
12. World Health Organization. World Malaria Report 2012. [Internet]. 2012 [citado 18 Ago 2014]. Geneva: WHO. Disponible en: [http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78945/1/9789241564533\\_eng.pdf?ua=1](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78945/1/9789241564533_eng.pdf?ua=1)
13. World Health Organization. World Malaria Report 2011. [Internet]. 2011 [citado 18 Ago 2014]. Geneva: WHO. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44792/2/97892415403\\_eng\\_full.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44792/2/97892415403_eng_full.pdf?ua=1)
14. Oakley MS, Gerald N, McCutchan TF, Aravind L, Kumar S. Clinical and molecular aspects of malaria fever. Trends Parasitol. 2011;27(10):442-9.
15. Mecheri, S. Contribution of allergic inflammatory response to the pathogenesis of malaria disease BBA Mol Basis Dis [Internet]. 2012[citado 11 Ago 2014];1822(1):49-56. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443911000408>.
16. Herrera Ortiz A. Función del óxido nítrico en el Paludismo. Enf Inf Microbiol, 2011; 31(1): 26-32.
17. Colwell DD, Dantas-Torres F, Otranto D. Vector-borne parasitic zoonoses: Emerging scenarios and new perspectives. Vet Parasitol. 2011; 182(1):14-21.
18. World Health Organization. World Malaria Report 2010. [Internet]. 2010 [citado 18 Ago 2014]. Geneva: WHO. Disponible en: [http://www.who.int/entity/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2010/worldmaliareport2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/malaria/world_malaria_report_2010/worldmaliareport2010.pdf?ua=1)

19. Malaria Nexus. Nueva iniciativa de Elsevier. Selección de artículos de revistas de alto impacto sobre Parasitología, Entomología y Medicina Tropical. Pueden descargar las incluidas en la suscripción UNAM.
20. Dondorp AM, Yeung S, White L, Nguon C, Day NPJ, Socheat D, et al. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2010 [citado 19 Ago 2014]; 8:272-80. Disponible en: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n4/full/nrmicro2331.html>  
doi:10.1038/nrmicro2331
21. Desruisseaux MS, Machado FS, Weiss LM, Tanowitz HB, Golightly LM. Cerebral malaria: A vasculopathy. *Am J Pathol* [Internet]. 2010 [citado 13 Ago 2014];176 (3):1075-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832128/>  
doi:10.2353/ajpath.2010.091090
22. Eastman RT, Fidock DA. Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2009 [citado 14 Ago 2014]; 7(12):864-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901398/>  
doi:10.1038/nrmicro2239
23. World Health Organization. World Malaria Report 2009. [Internet]. Geneva: WHO;2009 [citado 14 Jun 2014]. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563901\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563901_eng.pdf?ua=1)
24. The Malaria GEN Resource Centre[Internet]. [citado 14 May 2014]. Disponible en: <http://www.malariagen.net/community/resource-centre> .
25. Malaria Matters. Advocating for a Malaria-Free Future [Internet]. 2013 [citado 16 May 2014]. Disponible en: <http://malariamatters.org>.
26. Roll Back Malaria [Internet]. [citado 16 May 2014]. Disponible en: <http://www.rollbackmalaria.org/> .
27. Castillo Medina NM, Velázquez Fonseca J, Hernández Pacheco JA, Acevedo Tacuba JL. Paludismo gestacional: confusión del diagnóstico con síndrome HELLP. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2010[citado 16 May 2014]; 76(5):287-

91. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/qinobsmex/gom-2008/gom085i.pdf> .
28. Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas AM, Marsh K. Immunity to malaria: More questions than answers. *Nature Immunology* [Internet]. 2010 [citado 18 May 2014]; 9(7): 725-732. Disponible en: <http://www.nature.com/ni/journal/v9/n7/full/ni.f.205.html> .
29. Scherf A, Lopez Rubio JJ, Riviere L. Antigenic variation in *Plasmodium falciparum*. *Ann Rev Microbiol*. 2010 ; 62:445-470.
30. Susan Jones. Malaria: Malaria eats out. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2010 [citado 16 May 2014];6:94-5. Disponible en: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v6/n2/full/nrmicro1842.html> .
31. Krause PJ, Daily J, Telford SR, Vannier E, Lantos P, Spielman A. Review. Shared features in the pathobiology of babesiosis and malaria. *Trends Parasitol*. 2009; 23 (12):605-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2007.09.005>
32. Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM. Vivax malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2007 Dec [citado 17 Jun 2014];77(6 Suppl):79-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653940/>
33. Kaneko O. Erythrocyte invasion: Vocabulary and grammar of the *Plasmodium* rhoptry. *Parasitol Int*. 2007;56(4):255-62.
34. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RFG, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 [citado 21 Abr 2014];7(2):105-17. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2807%2970022-1/fulltext> .
35. Danis Lozano R, Rodríguez MH, Betanzos Reyes AF, Hernández Ávila JE, González Cerón L, Méndez Galván JF, et al. Individual risk factors for *Plasmodium vivax* infection in the residual malaria transmission focus in Oaxaca, Mexico. *Salud Pública Mex* [Internet]. 2009 [citado 21 Abr 2014];49(3):199-209. Disponible en:



[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342007000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

36. Jones MK, Good MF. Malaria parasites up close. *Nature Medicine* [Internet]. 2009 [citado 21 Abr 2014];12:170-71. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/7311151\\_Malaria\\_parasites\\_up\\_close](https://www.researchgate.net/publication/7311151_Malaria_parasites_up_close)
37. Kraemer SM, Smith JD. A family affair: var genes, PfEMP1 binding, and malaria disease. *Curr Opin Microbiol.*2009; 9(4):374-80.

Recibido: 6 de noviembre del 2014.

Aprobado: 17 de diciembre del 2014.