



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

CAMBIOS HEMÁTICOS EN UN PACIENTE DE 54 AÑOS PROVOCADO
POR PLASMODIUM FALCIPARUM

LLIGUIPUMA ENCALADA HELEN LILIBETH
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

CAMBIOS HEMÁTICOS EN UN PACIENTE DE 54 AÑOS
PROVOCADO POR PLASMODIUM FALCIPARUM

LLIGUIPUMA ENCALADA HELEN LILIBETH
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

CAMBIOS HEMÁTICOS EN UN PACIENTE DE 54 AÑOS PROVOCADO POR
PLASMODIUM FALCIPARUM

LLIGUIPUMA ENCALADA HELEN LILIBETH
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

BENITEZ CASTRILLON PAOLA MERCEDES

MACHALA, 27 DE ABRIL DE 2021

MACHALA
27 de abril de 2021

Cambios hemáticos en un paciente de 54 años provocado por *Plasmodium falciparum*

por Helen Lilibeth Lliguipuma Encalada

Fecha de entrega: 18-may-2021 08:12p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1589179422

Nombre del archivo: PALUDISMO_TURNITIN.pdf (751.11K)

Total de palabras: 4019

Total de caracteres: 23576

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, LLIGUIPUMA ENCALADA HELEN LILIBETH, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Cambios hemáticos en un paciente de 54 años provocado por Plasmodium falciparum, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 27 de abril de 2021



LLIGUIPUMA ENCALADA HELEN LILIBETH
0706763463

RESUMEN

El paludismo es una enfermedad ocasionada por parásitos del género *Plasmodium*, que se transmite mediante la picadura del mosquito hembra infectado del género *Anopheles*. Provoca síntomas febriles, dolor de cabeza, escalofríos. Dependiendo de la complejidad se clasifica a la enfermedad como leve, moderada o severa, dependiendo de múltiples factores como: cantidad existente en el organismo, tiempo de permanencia y rango adquirido de inmunidad del tipo de parásito. La investigación desarrollada es de tipo descriptiva basada en el análisis de artículos científicos, mediante una revisión bibliográfica para poder plasmar la selección más oportuna del tratamiento, ya que existen tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, que puede partir desde una primera instancia en la prevención de la picadura del mosquito. Los índices hemáticos sufren cambios al encontrarse expuestos al *Plasmodium falciparum*, como hemólisis y disminución de la hemoglobina, ocasionando alteraciones hemodinámicas como, edema, hipotensión grave, hipoglicemia y hemorragia. El tratamiento empleado en el paciente, para contrarrestar la enfermedad del paludismo fue la Quinina, que de manera combinada con compuestos como la Clindamicina y Doxiclina lograron efectuar un mejor efecto terapéutico.

Palabras claves: Paludismo, *Plasmodium falciparum*, cambios hemáticos.

ABSTRACT

Malaria is a disease caused by parasites of the genus *Plasmodium*, which is transmitted through the bite of an infected female mosquito of the genus *Anopheles*. Causes feverish symptoms, headache, chills. Depending on the complexity, the disease is classified as mild, moderate or severe, depending on multiple factors such as: amount in the body, residence time and acquired range of immunity of the parasite type. The research developed is descriptive based on the analysis of scientific articles, by means of a bibliographic review to be able to capture the most opportune selection of the treatment, since there are pharmacological and non-pharmacological treatments, which can start from the first instance in the prevention of mosquito bite. The hematic indices undergo changes when exposed to *Plasmodium falciparum*, such as hemolysis and decrease in hemoglobin, causing hemodynamic alterations such as edema, severe hypotension, hypoglycemia and hemorrhage. The treatment used in the patient to counteract the disease of malaria was Quinine, which in combination with compounds such as Clindamycin and Doxycycline achieved a better therapeutic effect.

Key words: Malaria, *Plasmodium falciparum*, hematic changes.

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

RBC: Rotura de los Glóbulos Rojos

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

BUN: Nitrógeno Ureico en la Sangre

SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	7
DESARROLLO	8
PALUDISMO	8
CICLO DE VIDA DEL PARÁSITO PLASMODIUM	8
EFECTOS A NIVEL SISTÉMICO	9
TRATAMIENTO	10
METODOLOGÍA	10
CASO PRÁCTICO	11
ANÁLISIS DEL CASO	12
CONCLUSIÓN	14
BIBLIOGRAFÍA	15

1. INTRODUCCIÓN

El paludismo o malaria es una enfermedad causada por parásitos del género *Plasmodium*¹, que se transmite a través de la picadura del mosquito hembra infectado del género *Anopheles*; también puede contraerse por inoculación directa de glóbulos rojos infectados por vía transfusional o por transmisión vertical de una madre infectada al feto².

Se puede clasificar a la enfermedad como, leve, moderada o severa, dependiendo esto de múltiples factores tales como: tipo de parásito, cantidad existente, tiempo de permanencia en el organismo y el rango adquirido de inmunidad³.

El paludismo en el año 2017 fue considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales causas de muerte, ya que ese año se reportaron 213 millones de casos que provocaron cerca de 430 000 decesos⁴, por lo que es importante tratar la enfermedad de manera oportuna.

Esta es una enfermedad endémica que provoca síntomas febriles, escalofríos y dolor de cabeza. El paludismo puede desarrollar complicaciones clínicas, propias de cada grupo etario, presentando alteraciones frecuentes como convulsiones, anemia grave, daño renal y edema pulmonar.

El presente estudio trata de explicar la relación entre la clínica del paciente y los cambios hemáticos generados por el *Plasmodium falciparum*, y de esta forma seleccionar un tratamiento adecuado.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Explicar el cambio de los índices hemáticos que presenta un paciente con paludismo, mediante una revisión bibliográfica, para la selección de un tratamiento oportuno.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características de desarrollo del *Plasmodium falciparum*.
- Analizar los cambios en los índices hemáticos y sus consecuencias hemodinámicas en el paciente.
- Seleccionar el tratamiento más oportuno para pacientes con paludismo.

3. DESARROLLO

PALUDISMO

El paludismo es una enfermedad altamente mortal ocasionada por parásitos del género *Plasmodium*, que de forma directa se da por la picadura del mosquito hembra infectado del género *Anopheles*; también por inoculación directa de glóbulos rojos infectados por vía transfusional o por concepción vertical de una madre infectada al embrión².

Luego de darse la picadura del mosquito infectado se presentan los signos de la enfermedad a los 7 o 14 días, en donde la fase intrahepática es asintomática¹². Detectándose al parásito dentro de los glóbulos rojos del ser humano⁵.

El paludismo se puede presentar de manera compleja y sin un tratamiento adecuado puede llegar a ser mortal para la persona infectada, causando anemia grave, coma, ictericia, acidosis metabólica, falla renal aguda, choque o hiperparasitemia, edema pulmonar, hipoglicemia y coagulopatía⁶. El cuadro clínico se puede agravar presentando como signos y síntomas que indican la instauración de la enfermedad; entre los signos frecuentes de mayor riesgo se puede observar la palidez, ictericia, orina oscura, vómito repetido y como síntomas la postración, las alteraciones neurológicas e hiperpirexia⁷.

La reproducción del mosquito hembra *Anopheles* se produce con mayor facilidad en climas tropicales, la combinación de vegetación, humedad y ríos, crean un ambiente adecuado para su rápida propagación, provocando un alto índice de contagio⁴.

CICLO DE VIDA DEL PARÁSITO *PLASMODIUM*

De las cuatro especies de *plasmodium* que se consideran más virulentas en el hombre tenemos *P. falciparum*⁸. El ciclo del parásito *plasmodium* que ocasiona el paludismo necesita de dos huéspedes, el mosquito hembra del género *Anopheles* que actúa como hospedador definitivo llevando a cabo la fase sexual del ciclo vital y los seres humanos que desarrollan el rol de hospedador intermediario en la fase de reproducción asexual⁹.

El mosquito hembra *Anopheles* en el ser humano inyecta esporozoítos al alimentarse de sangre infectando a los hepatocitos. La etapa hepática es asintomática y dura aproximadamente una semana, el parásito intrahepático durante este tiempo se multiplica, luego se convierten en esquizontes los esporozoítos maduros liberando merozoítos al romperse, esta replicación inicial que se sitúa en el hígado se menciona como ciclo exoeritrocítico⁹.

Los eritrocitos son infectados por merozoítos y se multiplican los parásitos en forma asexual en el mencionado ciclo eritrocítico. Los merozoítos se transforman en trofozoítos anulares que luego en su maduración se convierten a esquizontes, que al romperse liberan merozoítos.

Se pueden diferenciar en gametocitos algunos trofozoítos y durante una picadura el mosquito *Anopheles* introduce los gametocitos machos o también denominados como microgametocitos y los macrogametocitos como gametocitos hembras, en el ciclo esporogónico⁹.

Dentro del eritrocito permanecen los gametocitos, hasta ser absorbidos por el mosquito *Anopheles* al momento de alimentarse de sangre en el ser humano, donde el parásito completa otros pasos de multiplicación asexual y reproducción sexual en el ciclo de vida⁹.

DIAGNÓSTICO

Para la determinación de la enfermedad del paludismo en el laboratorio se pueden emplear diferentes métodos como la microscopía, las pruebas rápidas y el diagnóstico molecular. La gota gruesa es el método de diagnóstico más extendido, que permite la identificación de las especies del *Plasmodium spp.* que parasitan al ser humano¹⁰.

Usando la microscopía, podemos definir al paludismo mediante una muestra de sangre de la persona infectada a partir de un examen. Existen dos metodologías en la realización del examen: 1) la gota gruesa, se colocan dos gotas de sangre en una misma lámina por alrededor de 10 µl cada una y, de esta manera, se centran varias capas de sangre, y 2) el extenso fino, se amplía una cantidad pequeña de sangre formando una sola capa en la lámina¹⁰.

EFFECTOS A NIVEL SISTÉMICO

En el paludismo los parásitos del *P. falciparum* predominan debido a su citoadherencia endotelial, provocando el secuestro de glóbulos rojos infectados en los órganos vitales durante su etapa de maduración. Dando como resultado la disfunción de órganos y obstrucción microcirculatoria¹¹.

La infección del paludismo está relacionada con la etapas eritrocíticas del *Plasmodium*, que comprende la penetración de la célula huésped, la multiplicación de parásitos, el consumo de hemoglobina y la ruptura de los eritrocitos, lo que da una fiebre anémica¹².

El huésped provoca respuestas fisiopatológicas que se logran observar durante la enfermedad, comprendiendo la fuga hematoencefálica, la coagulopatía, edema, y la acumulación de leucocitos en la microcirculación cerebral. El *Plasmodium falciparum* genera una respuesta inflamatoria ante la rotura de los glóbulos rojos (RBC) y genera la liberación de metabolitos del parásito en el plasma, induciendo a una respuesta inflamatoria sistémica¹².

TRATAMIENTO

El tratamiento actual del paludismo se basa en gran medida en productos derivados de plantas, incluida la artemisinina lactona sesquiterpénica y el alcaloide quinina¹³. Por lo que la OMS sugiere la quinina y clindamicina para el tratamiento de paludismo no complicado por *P. falciparum*⁶.

El paludismo presenta como primera línea de tratamiento a la artemisinina en combinación con fármacos antimaláricos, ocasionados en casos de *Plasmodium falciparum* en la mayoría de países endémicos a nivel mundial. Su rápida acción, eficacia y efecto sobre los gametocitos, en consecuencia, fueron considerados como arma importante en la erradicación de esta epidemia y transmisión del paludismo¹⁴.

La quinina se convirtió en un compuesto esencial para el tratamiento del paludismo y ha sido situado como modelo para efectuar nuevos agentes antimaláricos por vía sintética con el núcleo quinolínico, como lo son: primaquina, amodiaquina, cloroquina y mefloquina¹⁵.

Como medida preventiva se recomienda el uso de mosquiteros tratados con insecticidas¹⁶ y un rociado interno residual de insecticidas con la función de diseminar el riesgo de picaduras por mosquitos infectados⁴.

4. METODOLOGÍA

La metodología empleada en este trabajo es de tipo descriptiva, con relación al tema de estudio de un caso clínico, mediante la recopilación de artículos científicos de alto impacto tomado de bases de datos como Web of Science, Scopus, SciELO y Ebsco Host, las cuales contribuirán a la resolución de un caso clínico.

5. CASO PRÁCTICO

Paciente varón de 54 años de edad, trabajador de una lavandería, sin viajes recientes, fumador habitual y con antecedentes de diabetes mellitus tipo II, enfermedad pulmonar obstructiva crónica de tipo enfisematoso y cardiopatía isquémica que inició hace 8 años en forma de un infarto de miocardio inferior. El paciente fue intervenido y tuvo dificultades para salir de la circulación extracorpórea presentando asimismo inestabilidad hemodinámica. Los datos electrocardiográficos y analíticos fueron diagnósticos de infarto agudo de miocardio ínfero-posterior intraoperatorio. Durante las horas siguientes, se objetivó un descenso del hematocrito (0,22 L/L), del recuento de plaquetas ($23 \times 10^9/L$) y del tiempo de Quick (32%), con positividad para los productos de degradación del fibrinógeno, por lo que se le transfundieron 6 concentrados de hematíes, 6 unidades de plaquetas y 2.000 mL de plasma fresco congelado. La situación hemodinámica del paciente mejoró progresivamente y pudo extubarse a los 3 días de la intervención quirúrgica. Al día siguiente el paciente presentó un síndrome febril de $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ junto con tos. En la radiografía de tórax se observó un patrón alveolar en la base derecha. Se inició tratamiento antibiótico y a pesar de ello el paciente desarrolló una insuficiencia respiratoria con fracaso ventilatorio por lo que tuvo que intubarse a las 24 h. Presentó además oligoanuria con aumento de las cifras de creatinina y potasio, por lo que inició tratamiento con hemodiálisis el décimo día tras la intervención. Durante los días siguientes el paciente quedó afebril y pudo extubarse de nuevo a los 17 días del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, de nuevo al día siguiente, transcurridos 18 días de la intervención, el paciente reinició febrícula persistente.

Estudio de sangre periférica: El diagnóstico se realizó mediante la observación de la morfología eritrocitaria en una analítica de control practicada el día 29 post cirugía. El hemograma mostró una cifra de leucocitos de $18,1 \times 10^9/L$, hematíes de $2,87 \times 10^{12}/L$, hemoglobina de 85 g/L, hematocrito de 0,25 L/L y plaquetas de $30 \times 10^9/L$. El autoanalizador (Bayer-Advia 120) dio una alarma de desviación a la izquierda (++) y un valor de células grandes no identificadas o LUC de 7,7 (normal < 5) con ausencia de alarmas de morfología eritrocitaria.

El recuento leucocitario manual fue el siguiente: 52% neutrófilos segmentados, 33% bandas, 7% linfocitos, 3% monocitos, 5% células linfoides reactivas y un total de 16 eritroblastos por cada 100 leucocitos. La observación de la morfología eritrocitaria puso de manifiesto la ausencia de esquistocitos y la presencia de hematíes parasitados por *Plasmodium (P) falciparum* con una o varias formas en anillo (trofozoitos jóvenes) en su interior.

6. PREGUNTAS A RESOLVER

1. ¿Cuáles son las características de desarrollo de los hemoparásitos?
2. ¿Por qué producen un descenso de los índices hemáticos?
3. Es adecuada la exanguinación sanguínea en este paciente. ¿De ser positiva su respuesta por qué?

7. ANÁLISIS DEL CASO

El paludismo es una enfermedad endémica, ocasionada por el género del *Plasmodium falciparum*, con mayor prevalencia en zonas tropicales debido al clima húmedo que presentan. Las estaciones palúdicas pueden producir grandes y devastadoras epidemias cuando la población carece de inmunidad⁴, en la actualidad no existen medicamentos o vacunas capaces de prevenirlos⁴, por lo que se presenta como uno de los problemas de salud que más afectan al mundo según la OMS¹⁷.

Kamimura et al. señala que las principales causas conocidas de un aumento epidemiológico en la enfermedad del paludismo son: la densidad de mosquitos en relación al hombre, la temperatura adecuada en el desarrollo del *Plasmodium*, la fracción de mosquitos infectados en proporción a la frecuencia que llegan a picar al hombre con relación a la longevidad del vector y el tiempo empleado en la recuperación de la enfermedad en los humanos¹⁷. Cortés et al. alega que las posibles causas de un incremento de la infección por *P. falciparum*, se deben a los fenómenos invernales¹⁰.

En el ser humano la infección empieza con la picadura del mosquito hembra infectada del género *Anopheles*, introduciendo sus esporozoítos, que en un corto tiempo circulan e invaden a las células hepáticas para formar los esquizontes tisulares, estos lisan los hepatocitos y a los glóbulos rojos los invaden los merozoítos liberados⁸.

En el interior del glóbulo rojo maduran los merozoítos y se presentan como estadios de anillo, esquizonte eritrocítico y trofozoítos. El eritrocito se rompe al madurarse el esquizonte y produce la liberación de merozoítos, que consecutivamente penetrarán en otros glóbulos rojos⁸.

Los primeros síntomas comunes del paludismo son fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y vómitos los cuales suelen aparecer entre los 10 a 15 días después de que se haya producido la contaminación⁴.

Domínguez et al. y García et al. mencionan que el *P. falciparum* es el trasmisor del paludismo con los índices más elevados de complicaciones y mortalidad, en donde la presencia de signos clínicos o de laboratorio indican la disfunción de órganos vitales, señalándolo como grave^{18,19}.

Para que exista una infección en el ser humano ya no es necesario que solo se dé una transmisión vectorial sino también se puede presentar por medio de las transfusiones sanguíneas, los trasplantes de órganos, las infecciones de madre a hijo. Posiblemente, una parasitemia baja (menos de un parásito por 20 mL de sangre total), y una representación concomitante de anticuerpos en la sangre de los donantes sean los responsables parciales de la capacidad de infección ante este agente²⁰.

Laborde et al. señala que el *P. falciparum* causante del paludismo, puede diagnosticarse mediante gota gruesa y en una menor proporción por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), inmunofluorescencia indirecta, prueba de diagnóstico rápido y ELISA²¹.

Ventura et al. indica que las respuestas fisiopatológicas del huésped se observan durante la enfermedad del paludismo comprendiendo la coagulopatía, fuga de la barrera hematoencefálica, acumulación de leucocitos en la microcirculación cerebral, edema y la vasoconstricción cerebral, produciendo de esta manera la respuesta inflamatoria asociada a la rotura de los glóbulos rojos y la liberación de metabolitos del parásito en el plasma sanguíneo, indicando una respuesta inflamatoria sistémica¹².

Barrera et al. menciona que la parasitemia ocasionada por el *Plasmodium spp.* que se acompaña de variaciones clínicas o de laboratorio inexplicables por otras derivaciones, establece un cuadro de paludismo complicado. Entre estas variaciones se incluyen el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), convulsiones por más de dos ocasiones en 24 horas, hipotensión grave (presión arterial sistólica en niños <50 mm Hg y en adultos <70 mm Hg), edema pulmonar, anemia grave presentando una hemoglobina menor a 5 g/dL, acidosis metabólica, lesión renal aguda (con una creatinina sérica superior a 3 mg/dL o nitrógeno ureico en sangre (BUN) por encima de 60 mg%), hiperlactemia, hipoglucemia contando con una glucemia menor a 40 mg%, ictericia anexada a las lesiones de órganos y coma⁷.

Las complicaciones clínicas que puede desarrollar el paludismo varían según el grupo etario que se encuentre expuesto, aunque las alteraciones más comunes que se presentan son las convulsiones, la hipoglucemia, la anemia grave y la acidosis en los niños, mientras que el daño renal y el edema pulmonar son más usuales en pacientes adultos⁷. La complicación principal es de tipo hematológica, aunque también se evidenciaron complicaciones renales, cerebrales, pulmonares y hepáticas²¹.

En los casos de malaria se han descrito dificultades hepáticas provocadas por todas las especies de *Plasmodium* en humanos, habitualmente asociadas con la ictericia, cuando la bilirrubina supera los 3 mg/dL, se logra apreciar en las escleróticas y puede obedecer también a la hemólisis⁷.

Murillo et al. propone el tratamiento antimalárico en la mayoría de sus casos, a la Quinina intravenosa más Clindamicina²². Domínguez et al. indica que el tratamiento aplicado en un paciente con paludismo no complicado es la combinación de Sulfato de Quinina (10 mg por cada Kg, cada ocho horas) y Doxiciclina (100 mg cada doce horas) durante siete días¹⁸.

8. CONCLUSIÓN

- El *Plasmodium falciparum* es causante de la enfermedad del paludismo, que para completar su ciclo infeccioso debe de tener dos huéspedes, el mosquito hembra del género Anopheles, que actúa como hospedador principal llevando en su interior la fase sexual del ciclo y los humanos, siendo los intermediarios en la fase asexual de reproducción.
- Los cambios en los índices hemáticos que ocasionan los parásitos del *P. falciparum* se presentan mediante la ingesta de las proteínas de los hematíes, ocasionando hemólisis y disminución en la hemoglobina, presentando consecuencias hemodinámicas como hipotensión grave, hipoglicemia, edema y hemorragia.
- El tratamiento más oportuno para tratar la enfermedad del paludismo es la Quinina, que actúa de manera combinada para lograr un mejor efecto terapéutico, como lo es el Sulfato de Quinina más Doxiciclina y la Quinina intravenosa más Clindamicina.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bakai, T.; Thomas, A.; Iwaz, J.; Atcha, T.; Tchadjobo, T.; Khanafer, N.; Rabilloud, M.; Voirin, N. Changes in Registered Malaria Cases and Deaths in Togo from 2008 to 2017. **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.006>.
- (2) Arango, J.; Guerrero, M.; Carvajal, J.; Escobar, M. Malaria Complicada Por Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda En Paciente Embarazada: Reporte de Un Caso. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* **2019**, 84 (4), 326–331. <https://doi.org/10.4067/s0717-75262019000400326>.
- (3) Patatt, F.; Sampaio, A.; Tauil, P.; Oliveira, C. Hearing of Neonates without Risk Indicators for Hearing Loss and Use of Antimalarial Drugs during Pregnancy: A Historical Cohort Study in the Northern Region of Brazil. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **2019**, 87 (1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.06.005>.
- (4) Jadan, K.; Alban, C.; Salazar, A.; Cruz, L.; Torres, I.; Scrich, A. Caracterización Del Paludismo Como Enfermedad Endémica En Ecuador. *Revista Archico Médico de Camaguey*. August 1, **2019**, pp 540–558.
- (5) Viveros, C.; Ruiz, L.; Ozorio, M.; Martínez, N.; Torales, M. Epidemiology of Malaria in Paraguay. *Rev. salud pública del Paraguay* **2017**, 7 (1), 37–44. <https://doi.org/10.18004/rspp.2017.junio.37-44>.
- (6) Calderón, J.; Cardenas, A. Congenital Malaria by Plasmodium Falciparum. *Rev. Chil. Pediatr.* **2020**, 91 (5), 749–753. <https://doi.org/10.32641/rchped.vi91i5.1283>.
- (7) Barrera, S.; Tobón, A. El Análisis de Orina Como Herramienta Diagnóstica En Casos de Malaria Grave. *Biomédica* **2017**, 37 (4), 590–599. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3416>.
- (8) Oliva, J. Diversidad genética de Plasmodium falciparum. *Revista Argentina de Salud.* **2020**, 12, pp 1-5.
- (9) Jensen, A.; Adams, Y.; Hviid, L. Cerebral Plasmodium Falciparum Malaria: The Role of PfEMP1 in Its Pathogenesis and Immunity, and PfEMP1-Based Vaccines to Prevent It. *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd January 1, **2020**, pp 230–252. <https://doi.org/10.1111/imr.12807>.

- (10) Cortés, L.; Muñoz, L.; Ayala, M. Comparison of Methodologies for Microscopic Malaria Diagnosis. *Biomédica* **2018**, 38 (2), 244–252. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3803>.
- (11) Plewes, K.; Leopold, S.; Kingston, H.; Dondorp, A. Malaria: What's New in the Management of Malaria? *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders March 1, **2019**, pp 39–60. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.002>.
- (12) Ventura, P.; Carvalho, C.; Barros, N.; Martins, L.; Dantas, E.; Martinez, C.; Melo, P.; Pesquero, J.; Carmona, A.; Nagaoka, M.; Gazarini, M. Malaria Infection Promotes a Selective Expression of Kinin Receptors in Murine Liver. *Malar. J.* **2019**, 18 (1). <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2846-3>.
- (13) Osorio, J.; García, A. Antiparasitic Phytotherapy Perspectives, Scope and Current Development. *Infectio. Asociación Colombiana de Infectología* **2019**, pp 189–204. <https://doi.org/10.22354/in.v23i2.777>.
- (14) Duran, S.; Lachira, A.; Cabezas, C. Impacto de Diferentes Esquemas Terapéuticos Sobre La Malaria En La Costa y Amazonía Peruana, En El Marco de Una Política de Medicamentos Antimaláricos, 1994-2017. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública* **2018**, 35 (3), 497. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.3891>.
- (15) Mesa, A. Potenciales Candidatos Antimaláricos y Antiplasmodiales de Origen Natural y Sintético. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm* **2018**, 47 (3), 375–399. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v47n3.77371>.
- (16) Calle Londoño, D. A.; Álvarez, O. N.; Osorio, L.; Piñeros Jiménez, J. G.; Rúa Uribe, G. L. Conocimientos Sobre Malaria y Prácticas de Uso de Mosquiteros Con Insecticidas de Larga Duración En Dos Departamentos de Colombia. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública* **2018**, 35 (3), 382. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.3535>.
- (17) Kamimura, A.; Burani, G.; Sauer, I. Environment as a Complex System: The Malaria Decrease in the Legal Amazonia (LA) Case. *Interações (Campo Gd.* **2018**, 19 (3), 569–584. <https://doi.org/10.20435/inter.v19i3.1701>.
- (18) Domínguez, J.; Hernández, M. Paludismo Importado En Docente. *Revista de la Asociación Española de Especialistas en Medicina Del Trabajo*. June 1, **2020**, pp 65–69.

- (19) García, A.; Pradere, J.; Sanabria, O.; Luejes, T.; Hernández, A. *Characterization of Patients with Severe Plasmodium Falciparum Malaria in an Intensive Care Unit. Revista Cubana de Medicina Militar.* **2017**; Vol. 46.
- (20) Beltrán, M.; Herrera, A.; Flórez, A. C.; Berrio, M.; Bermúdez, M. I. Detection of Trypanosoma Cruzi Antibodies in Multi-Transfused Patients in Colombia. *Biomédica. Rev. del Inst. Nac. Salud* **2017**, 37 (3), 361–367. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3177>.
- (21) Laborde, C.; Correa, E.; Cuadras, L.; Aramendiz, K.; Pareja, P.; Maestre, R. Caracterización Epidemiológica de Pacientes Con Malaria, Notificados Por Un Asegurador En Salud En Colombia, 2016-2017. *Rev. Cubana Med. Trop.* **2020**, 72.
- (22) Murillo, O.; Pedroza, C.; Bolaños, C.; Toro, E. Del; Cubillos, J.; Chaparro, P.; Mosquera, M. Complicated Malaria in Chocó: Clinical Findings and Data Comparison with the Monitoring System. *Rev. Salud Pública.* **2018**, 20 (1), 73–81. <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n1.50077>.