

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado



“PALUDISMO Y POBREZA”



Alba Martínez Barrero

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA



TRABAJO FIN DE GRADO DE CARÁCTER BIBLIOGRÁFICO

“PALUDISMO Y POBREZA”

Autora: Alba Martínez Barrero
Tutora: Ángela María García Sánchez

Sevilla, febrero 2022

RESUMEN.

El paludismo o malaria, es una enfermedad causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* que se transmiten a través de la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles*. Dentro de este género encontramos cuatro especies de gran interés sanitario, que son *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum*; esta última es la que más complicaciones genera. En la mayoría de los pacientes se presenta como un síndrome febril. Actualmente es endémica principalmente en áreas tropicales.

El diagnóstico y tratamiento tempranos del paludismo atenúan la incidencia de la enfermedad, reduce sus efectos mortales y contribuye a prevenir su transmisión.

La malaria está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de salud pública a nivel mundial, ya que es una de las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo. Casi la mitad de la población está expuesta al riesgo de contagiarse, y son los pobres y marginados quienes sufren mayores consecuencias, ya que tienen acceso limitado a las medidas preventivas de la enfermedad, a las instalaciones sanitarias cuando la padecen y dificultades para costear el tratamiento recomendado. La malaria es tanto una enfermedad de la pobreza como una causa de esta.

Existen numerosos estudios llevados a cabo en distintas áreas en las que la malaria se considera endémica, que demuestran la estrecha relación entre la prevalencia de la enfermedad y las condiciones de vida desfavorables.

Desde octubre de 2021, la OMS recomienda la administración de la primera vacuna antipalúdica RTS,S/AS01, conocida como Mosquirix, que representa un hito para la lucha contra esta enfermedad.

Palabras clave: Malaria, paludismo, pobreza, socioeconómico, *Plasmodium*.

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. MORFOLOGÍA GENERAL.....	4
1.2. CICLO BIOLÓGICO.	5
1.3. DIFERENCIA ENTRE ESPECIES.	8
1.4. EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA SANITARIA.....	12
1.5. PATOGENIA.....	13
1.6. SINTOMATOLOGÍA.....	14
1.7. DIAGNÓSTICO.	16
1.8. VECTOR.	17
1.9. PROFILAXIS.	18
2. OBJETIVO.	20
3. MATERIAL Y MÉTODOS.	21
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	22
5. CONCLUSIONES.	30
6. BIBLIOGRAFÍA.	31

1. INTRODUCCIÓN.

El paludismo o malaria es la enfermedad más importante del mundo en términos de vidas humanas y carga económica después del sida y la tuberculosis. Continúa siendo la primera causa de enfermedad y muertes infantiles en el África subsahariana, y cada año, se lleva la vida de 260000 niños africanos menores de cinco años (OMS, 2021).

Actualmente es considerada endémica en 87 países (Bassat, 2021), esto indica que aproximadamente el 40% de la población está expuesta al riesgo de contagiarse (López, 2021).

En la mayoría de los países donde es endémica, la malaria afecta desproporcionadamente a los pobres y marginados, ya que tienen acceso limitado a las instalaciones sanitarias y no pueden costear el tratamiento recomendado. En todo el mundo, las personas que carecen de acceso a la prevención y el tratamiento de la malaria se cuentan por millones, y gran parte de los casos y las muertes no se notifican ni registran (OMS, 2015).

Los agentes etiológicos de la malaria son parásitos protozoarios del género *Plasmodium*. Dentro de este género encontramos cuatro especies de gran interés sanitario, que son *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, y *P. falciparum* (Gállego, 2007; Armijos et al., 2020).

Taxonómicamente, pertenece al reino Protozoa, phylum Apicomplexa, clase Sporozoea, orden Eucoccidiida y género *Plasmodium* (Gállego, 2007).

1.1. MORFOLOGÍA GENERAL.

El phylum Apicomplexa reúne una serie de caracteres comunes que lo distingue de los grupos restantes: la existencia de un orgánulo exclusivo, denominado complejo apical, formado por uno o más anillos polares, robtrias, micronemas, conoides y microtúbulos subcelulares (Adl et al., 2012) (Figura 1). El complejo apical sirve para penetrar en el interior de la célula. Tienen un parasitismo intracelular, al menos durante sus estadios de multiplicación y presentan un complejo ciclo biológico, formado por tres fases: una de multiplicación asexual o agamogónica, una de formación de gametos o

gamogónica, y una tercera, la esporogónica, en la que se forman los esporozoítos que son la fase infectante (OMS, 2014; Cowman et al., 2016; Spencer et al., 2016b).

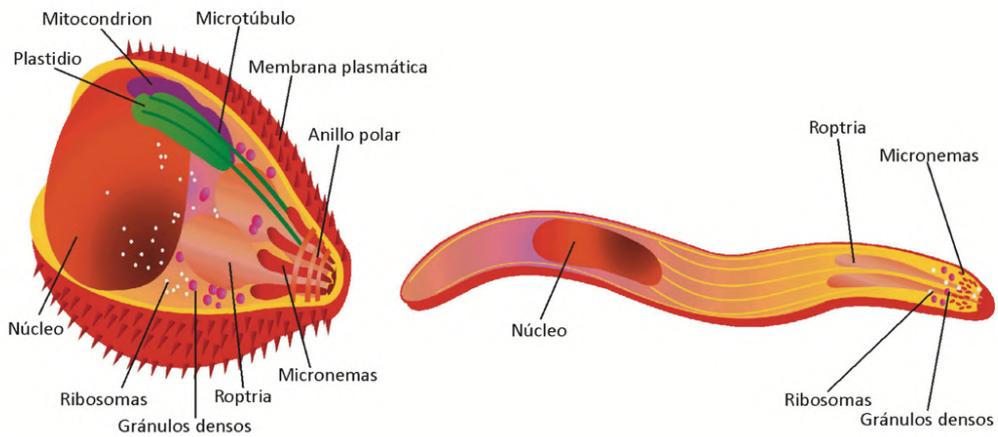


Figura 1: Estructuras del complejo apical (Adl et al., 2012).

1.2. CICLO BIOLÓGICO.

Son parásitos heteroxenos obligados con un ciclo biológico indirecto bicompartimental, sin ninguna fase en medio externo, sino que se realiza entre un vertebrado, el hombre, y un invertebrado: el mosquito *Anopheles* hembra (Gállego, 2007) (Figura 2).

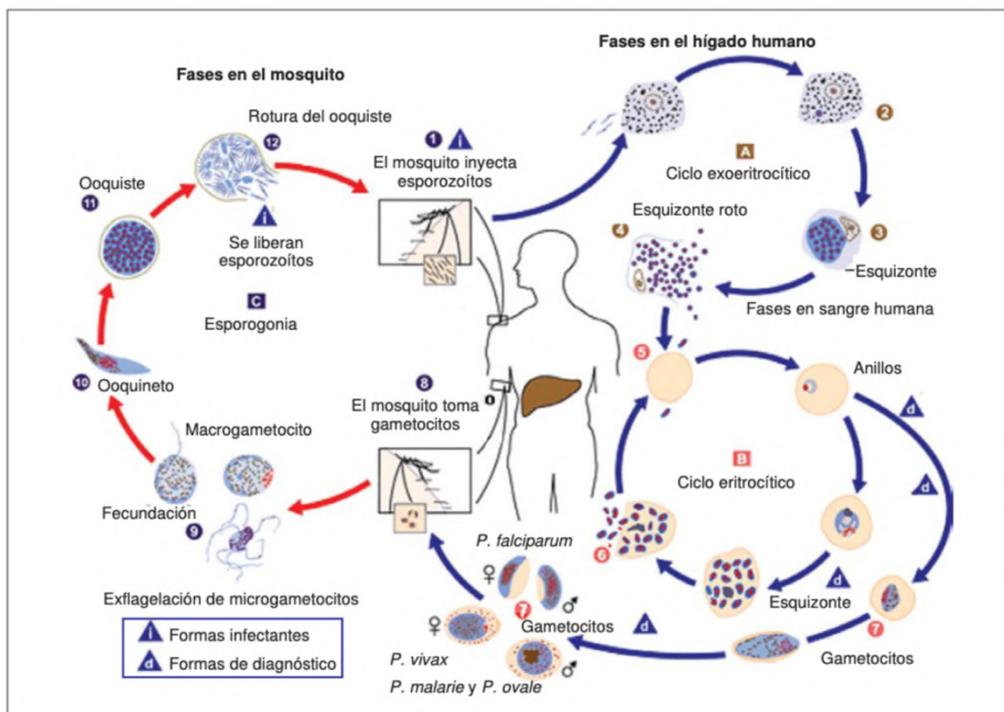


Figura 2: Ciclo biológico de *Plasmodium* (Pereira y Pérez 2002).

En el hombre tienen lugar las fases agamogónicas (exoeritrocíticas y endoeritrocíticas) y la diferenciación de los gametocitos; y en el mosquito las fases gamogónicas y esporogónica (Pereira y Pérez, 2002).

La fase agamogónica comienza cuando el mosquito infectado toma sangre de un ser humano, con ello inocula los esporozoitos que se encuentran en las glándulas salivares del mosquito, estos pasan al torrente sanguíneo y penetran muy rápido en las células parenquimatosas hepáticas, en ellas se transforma en un trofozoito joven que tiene un aspecto más o menos ameboide y carece de complejo apical. El trofozoito se alimenta del citoplasma de la célula hospedadora, madura e inicia un proceso de reproducción asexual por esquizogonia que se denomina esquizogonia exoeritrocítica primaria (Figura 2, A). Durante esta fase se divide el núcleo del trofozoito dando lugar a numerosos núcleos hijos y se transforma en un esquizonte. Posteriormente, se forman numerosos parásitos denominados merozoitos exoeritrocíticos, que son más cortos y poseen complejo apical (Gállego, 2007).

En *Plasmodium vivax* y *P. ovale*, en ocasiones, algunos trofozoítos no inician la esquizogonia exoeritrocítica inmediatamente después de entrar en las células hepáticas, se denominan hipnozoitos y son los responsables de las recaídas de esta enfermedad en las que después de un tiempo variable, inician la esquizogonia y producen nuevas poblaciones de merozoitos exoeritrocíticos (Betanzos et al., 2008).

Sin embargo, en *Plasmodium falciparum* y *P. malariae* no hay hipnozoitos y, por lo tanto, en estas dos especies no existen recaídas típicas (Betanzos et al., 2008).

Los merozoitos liberados de las células hepáticas pasan al torrente sanguíneo y penetran en los glóbulos rojos, iniciando el ciclo de esquizogonia eritrocítica (Gállego, 2007) (Figura 2, B).

Una vez dentro del eritrocito, el merozoito se transforma nuevamente en trofozoito con una forma en anillo en la que se observa el punto de cromatina, el halo citoplasmático y en el interior hay una vacuola que está desplazando el citoplasma hacia la periferia, de manera que el trofozoito joven ahora comienza a alimentarse quitándole la hemoglobina al glóbulo rojo, degradándola a un compuesto denominado hemozoina

o pigmento palúdico. En el interior del glóbulo rojo el trofozoito madura y hay un proceso de esquizogonia con formación de numerosos merozoitos (Spencer et al., 2016).

Llega un momento en el que el glóbulo rojo estalla y libera al torrente sanguíneo estos merozoitos junto con los productos metabólicos de desecho. Este proceso dependiendo de la especie dura más o menos tiempo. Una parte de los merozoitos son fagocitados y destruidos por los leucocitos y macrófagos, pero otros conseguirán invadir nuevos eritrocitos, repetirán la esquizogonia aumentando así el número de parásitos y eritrocitos parasitados. El número de merozoitos que se forman también es distinto en cada especie (Spencer et al., 2016).

Estos merozoitos, tras sucesivas generaciones asexuales eritrocíticas, van a dar una gametocitogénesis, de manera que tras varias esquizogonias eritrocíticas se van a formar dentro del glóbulo rojo un macrogametocito y en otro glóbulo rojo un microgametocito. Estos son los precursores de gametos y es lo que se tiene que dar en sangre para que el ciclo continúe (Gállego, 2007).

Una vez que ya hay circulando en sangre gametocitos, la hembra de *Anopheles*, cuando acude a alimentarse, los ingiere junto con la sangre. Los gametocitos inician en el tubo digestivo del mosquito un proceso de transformación, por el que se formarán gametos. El macrogametocito es liberado del eritrocito y madura a macrogameto y el microgametocito sufre un proceso de exflagelación y se formarán 8 microgametos. El microgameto fecunda al macrogameto, dando lugar a un cigoto de aspecto alargado y dotado de movimiento, por lo que recibe el nombre de ooquineto (Gállego, 2007). Este ooquineto penetra en la membrana peritrófica del intestino del mosquito y comienza allí su transformación en ooquiste, que presenta una cubierta bien marcada. El contenido del ooquiste se fragmenta en varias masas que reciben el nombre de esporoblastos. Los esporoblastos se dividen rápidamente por mitosis y forman miles de esporozoitos (Esporangia) (Figura 2, C). Estos quedan libres en el mosquito, donde llegan a las glándulas salivales y allí quedan retenidos y pueden ser inoculados nuevamente (Spencer et al., 2016).

1.3. DIFERENCIA ENTRE ESPECIES.

Las cuatro especies del género *Plasmodium* que parasitan al hombre pueden ser caracterizadas bien por la morfología de sus formas de desarrollo intraeritrocítico y algunos caracteres de los hematíes que parasitan, o por la periodicidad de su ciclo esquizogónico endoeritrocítico, el tipo de paludismo que causan y por su diversa distribución geográfica (Gállego, 2007).

- ***Plasmodium vivax* (Figura 3).**

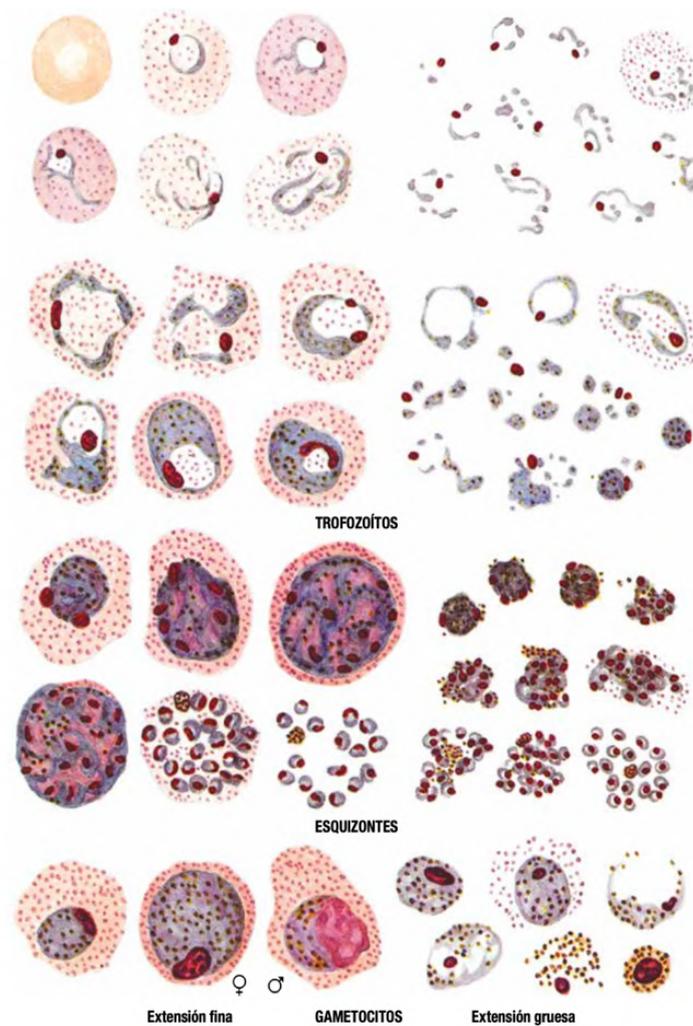


Figura 3: Fases de *Plasmodium vivax* en extensiones finas y gruesas teñidas con Giemsa (OMS, 2014).

Se conoce por este nombre ya que es un parásito activo, que se mueve rápidamente dentro del glóbulo rojo. Posee anillos de pequeño tamaño, aproximadamente un tercio del diámetro del hematíe, y trofozoítos maduros muy irregulares, que conservan la vacuola y contienen ya el pigmento hemozoínico en forma

de pequeños gránulos pardo-amarillentos, y agrupado en una zona periférica. Es la especie más frecuente en zonas templadas (Gállego, 2007; Varona y Sáenz, 2015).

- ***Plasmodium ovale* (Figura 4).**

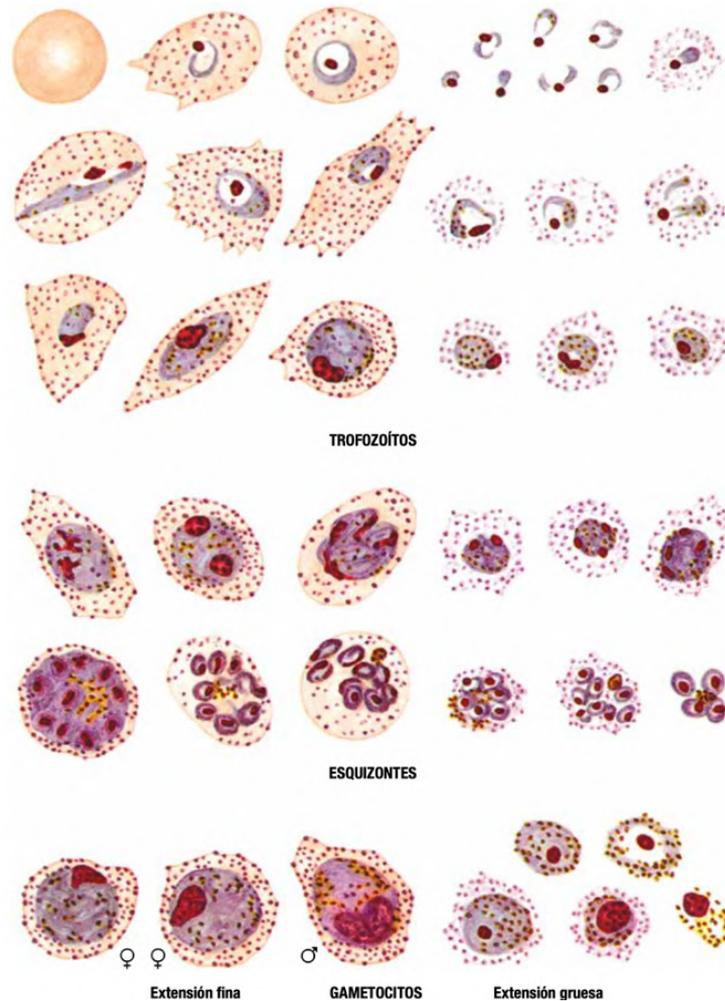


Figura 4: Fases de *Plasmodium ovale* en extensiones finas y gruesas teñidas con Giemsa (OMS, 2014).

Su nombre hace referencia a la forma ovalada que adquiere el glóbulo rojo al que parasita. Posee anillos pequeños y trofozoítos maduros compactos, y con gránulos de hemozoina más oscuros. Los esquizontes maduros de esta especie se agrupan en roseta o en una masa más o menos regular y con el pigmento central o subcentral (Gállego, 2007).

Se distribuye principalmente por el África Tropical, sobre todo en su mitad Occidental y Etiopía (Gállego, 2007).

- *Plasmodium malariae* (Figura 5).

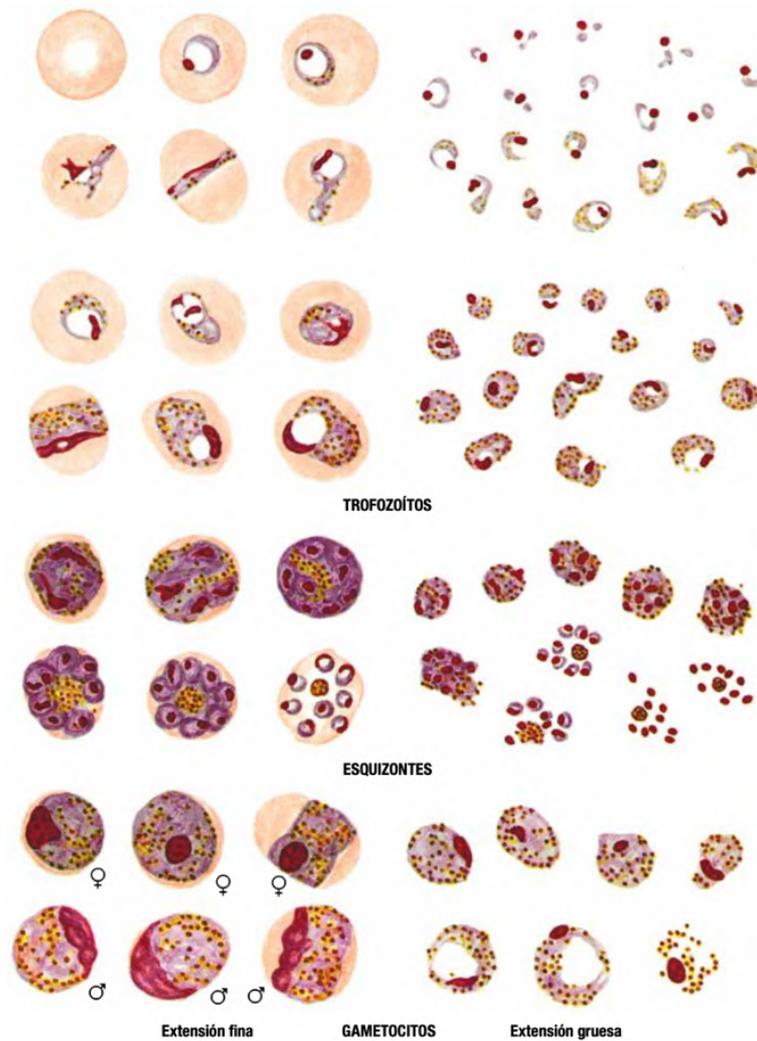


Figura 5: Fases de *Plasmodium malariae* en extensiones finas y gruesas teñidas con Giemsa (OMS, 2014).

El nombre viene porque las personas al ir a las zonas de *Anopheles* adquirirían el parasitismo, y por lo tanto se consideraban zonas de mal aire. Poseen anillos grandes y robustos con un gran gránulo cromatínico y trofozoítos maduros con citoplasma compacto. Los esquizontes maduros se disponen en roseta, con gránulos de hemozoína pardo-oscuros, centrales. Los gametocitos son subsféricos, menores que un hematíe.

Está distribuido principalmente en África Tropical, en Sri-Lanka y en la India, también lo encontramos en Malasia e Indonesia (Gállego, 2007).

- *Plasmodium falciparum* (Figura 6).

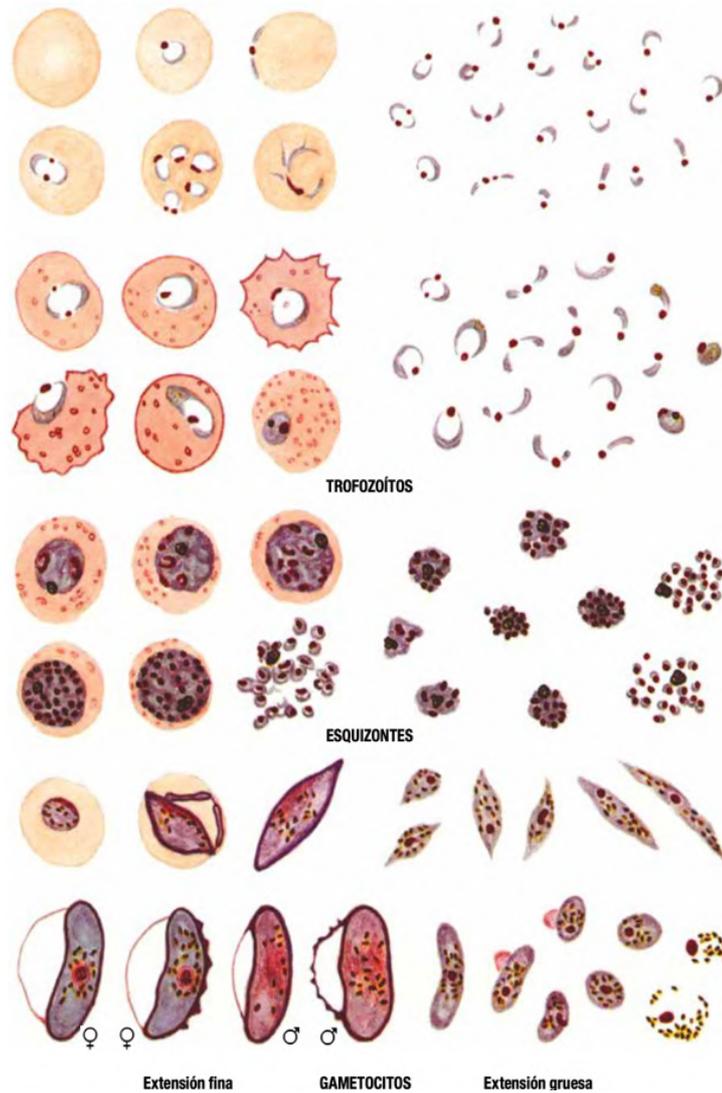


Figura 6: Fases de *Plasmodium falciparum* en extensiones finas y gruesas teñidas con Giemsa (OMS, 2014).

“Falciparum” significa media luna, los gametocitos de esta especie tienen esta forma. Parasita todo tipo de hematíes y por ello causa un elevado grado de parasitemia (Varona y Sáenz, 2015). Los trofozoítos maduros se distinguen por conservar su aspecto anular y una gruesa pared citoplasmática, y los esquizontes maduros por sus merozoitos agrupados en forma de doble roseta irregular que ocupa casi todo el eritrocito y en la que los gránulos de pigmento hemozoínico que son muy oscuros ocupan la zona central.

La forma de habichuela o cuadrante lunar con los extremos romos es muy característica de sus gametocitos. Es el causante de las fiebres palúdicas tercianas malignas y de sus complicaciones como es el paludismo cerebral.

Se encuentra distribuido por todas las zonas tropicales y subtropicales de África (Gállego, 2007).

1.4. EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA SANITARIA.

La epidemiología del paludismo es compleja y presenta gran variabilidad aún en zonas geográficas pequeñas. Hay muy pocos países en los que esta enfermedad esté erradicada y en la mayoría el control se ha estancado en los últimos 10 años. La distribución del paludismo se muestra en la Figura 7.

Aunque los avances en la reducción de la carga de la enfermedad son significativos, se tienen que redefinir frecuentemente las estrategias y objetivos para luchar contra el paludismo hasta erradicarlo (Herrador, 2021).

La distribución geográfica depende de los mosquitos que vehiculizan al parásito, las zonas climáticas tropicales con temperaturas entre 17 y 24°C, con una humedad relativa superior al 50%, pluviosidad abundante y ecosistemas como selvas o bosques favorecen el desarrollo del parásito (Gállego, 2007; Benavides-Melo, 2015).

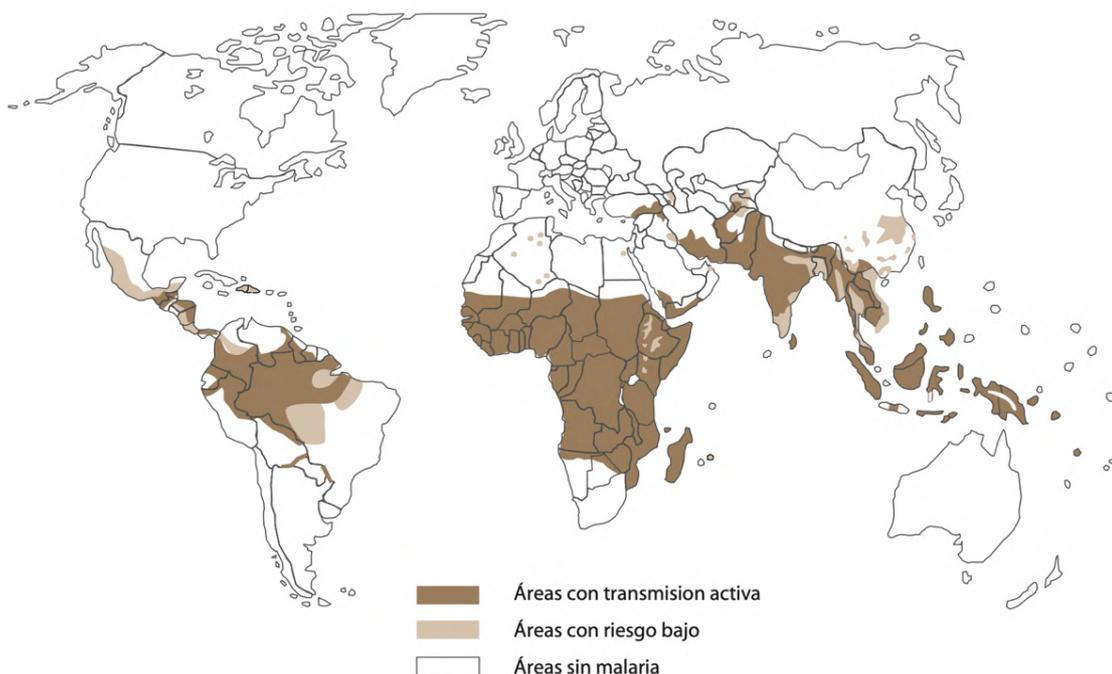


Figura 7: Distribución mundial del paludismo (Betanzos et al., 2008).

En los últimos años se ha visto una asociación entre el cambio climático y la distribución de la malaria, ya que incrementa la dispersión de los vectores, favoreciendo así las probabilidades de infección de la población (Benavides-Melo, 2015).

La incidencia de la malaria se ha reducido de 363 a 225 casos por cada 1000 habitantes en la región africana entre el año 2000 y el 2019. La mortalidad también ha bajado durante este periodo de tiempo, aun así, continúa siendo un dato alarmante entre niños menores de 5 años: 84% en el año 2000 y 67% en 2019 (Herrador, 2021).

La fuente de infección es el hombre, por lo que el ciclo epidemiológico es antroponótico (hombre parasitado -> hembra *Anopheles* -> hombre sano -> hombre parasitado). No obstante, la transmisión del parásito, aparte de por el mosquito *Anopheles* puede llevarse a cabo directamente de una persona a otra, bien por transfusiones sanguínea a partir de donantes parasitados, en los que la sangre no tiene los controles necesarios; por el uso común de jeringuillas, ya que la cantidad de sangre residual que queda en la jeringuilla es suficiente para que se transmita el parásito; o por vía transplacentaria desde una madre infectada al feto (Gállego, 2007; Araya y Polanco, 2020).

En cuanto al hombre como receptor, hay grupos poblacionales con más susceptibilidad en adquirir el parasitismo en función de los hábitos alimenticios del mosquito, ya que esta pica por las noches. También hay una serie de personas con un determinado grupo sanguíneo “duffy negativo” que no sufren la infección por *P. vivax*, porque para que el merozoito penetre en el eritrocito necesita que esté presente el antígeno Duffy. Esto es muy frecuente en el Oeste Africano y como consecuencia la malaria por *P. vivax* es escasa allí (Langhi y Bordin, 2006; Campuzano y Blair, 2010).

Las mujeres embarazadas son especialmente vulnerables a las infecciones por paludismo, y estas ponen en riesgo al feto. La malaria durante el embarazo está asociada con anemia, mortinatalidad, bajo peso al nacer en el bebé y la muerte materna y fetal (Cowman et al., 2016; Bausermant et al., 2019).

1.5. PATOGENIA.

La sintomatología va a estar relacionada con la inmunidad de la persona (Monzón et al., 2021) y la especie del parásito. Los síntomas clínicos de esta enfermedad se deben

a la ruptura de esquizontes circulantes que liberan merozoítos a la sangre, esto hace que se aumente la concentración del Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa), también se liberan moléculas con capacidad de activar a macrófagos como consecuencia induce la producción de citoquinas proinflamatorias y se genera un estado de inflamación sistémica (Campuzano y Blair, 2010).

1.6. SINTOMATOLOGÍA.

El periodo de incubación, que es tiempo entre la picadura del vector con la inoculación del parásito y el fin de una o varias esquizogonias eritrocíticas que lleva a que empiecen los síntomas, depende de la especie parasitaria (Campuzano y Blair, 2010). Las diferencias entre las especies de *Plasmodium* pueden observarse en la Tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre especies de *Plasmodium*. Adaptada de (Malagón, 2005; Betanzos et al., 2008; Campuzano y Blair, 2010).

Especie <i>Plasmodium</i>	Tipo de malaria	Periodo de incubación (latencia) (días)	Periodicidad de paroxismos febriles (horas)	Duración de las crisis febriles (horas)	Edad del Glóbulo rojo parasitado
<i>P. falciparum</i>	Maligna terciana	9 a 14	36-48	40	Indistinto
<i>P. vivax</i>	Benigna terciana	10-16	48	11	Jóvenes
<i>P. ovale</i>	Benigna terciana	16-18	48	11	Jóvenes
<i>P. malariae</i>	Quartana	18-40	72	9	Viejos
Mixta	-	No aplica	Continuo	Continuo	No aplica

Esta enfermedad va a presentar un cuadro caracterizado por fiebre de manera intermitente, cefalea, escalofríos, mialgias, vómitos y sudoración (Armijos et al., 2020). En la exploración física lo primero que se observa es la palidez en mucosas y piel, también encontramos esplenomegalia y hepatomegalia (Campuzano y Blair, 2010).

El cuadro febril es muy característico, comienza con fiebre muy alta que puede alcanzar los 41°C, el paciente empieza a sudar y a posteriormente a encontrarse mejor hasta el siguiente paroxismo, que depende de la especie de *Plasmodium* tal y como está indicado en la Tabla 1 (Pereira y Pérez, 2002).

En las zonas endémicas, el 10% de los casos está asociado a paludismo cerebral, sus síntomas son una alteración de la conciencia, más de 2 convulsiones en un periodo inferior a 24 horas, coma superior a 6 horas tras una convulsión generalizada y somnolencia, test de Glasgow oscilante y deterioro mental progresivo, este tipo de malaria cursa con una mortalidad del 25-30% de los casos, aún con tratamiento (García López Hortelano et al., 2013). El 10-15% de los que sobreviven quedan con secuelas neurológicas permanentes (Aristizábal et al., 2017). En la Figura 8 se muestra un adolescente con convulsiones reiteradas debidas a paludismo cerebral que no responde bien a tratamiento anticonvulsivo.



Figura 8: Adolescente 15 años con convulsiones reiteradas por paludismo cerebral. Camerún, septiembre 2021. Imagen propia.

1.7. DIAGNÓSTICO.

La posibilidad de malaria debe sospecharse en cualquier persona que viva en zonas en las que la malaria es endémica, y en pacientes febriles que hayan visitado áreas palúdicas en un periodo de tiempo inferior a un año (Betanzos et al., 2008b).

Es muy importante que se lleve a cabo un diagnóstico a tiempo, ya que una vez que el parásito está en el organismo progresa rápidamente, y se corre el riesgo de que se desarrolle una malaria grave o cerebral (Araya y Polanco, 2020).

Dentro del diagnóstico de malaria, tenemos métodos parasitológicos, inmunológicos o molecular (Araya y Polanco, 2020).

En el diagnóstico parasitológico, se realiza un frotis de sangre periférica con tinción Giemsa, mediante la Gota Gruesa, que es el estándar de oro para el diagnóstico de la malaria. Tiene una alta sensibilidad que puede llegar a ser >95% y alta especificidad, sin embargo, no demuestra la especie y depende mucho de la experiencia de la persona que realiza la prueba. Mediante la Extensión Fina se determina la especie de *Plasmodium* y la cuantificación de la densidad específica del parásito, que será muy importante para la elección del tratamiento (Aristizábal et al., 2017; Araya y Polanco, 2020). La Figura 9 muestra el laboratorio de un hospital en Camerún realizando la prueba de Gota Gruesa.



Figura 9: Personal cualificado de laboratorio del hospital Sainte Thérèse de l'enfant Jesus realizando prueba de Gota Gruesa. Camerún, septiembre 2021. Imagen propia.

En las técnicas inmunológicas, tenemos los test rápidos (RDTs por sus siglas en inglés) detectan antígenos de los parásitos en sangre. Y en el molecular, tenemos la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que detecta parasitemias submicroscópicas (Aristizábal et al., 2017).

1.8. VECTOR.

La hembra del mosquito del género *Anopheles*, ilustrada en la Figura 10, es la encargada de la transmisión del parásito, ya que los machos no son hematófagos. Pertenece a la familia Culicidae (Pereira y Pérez, 2002).

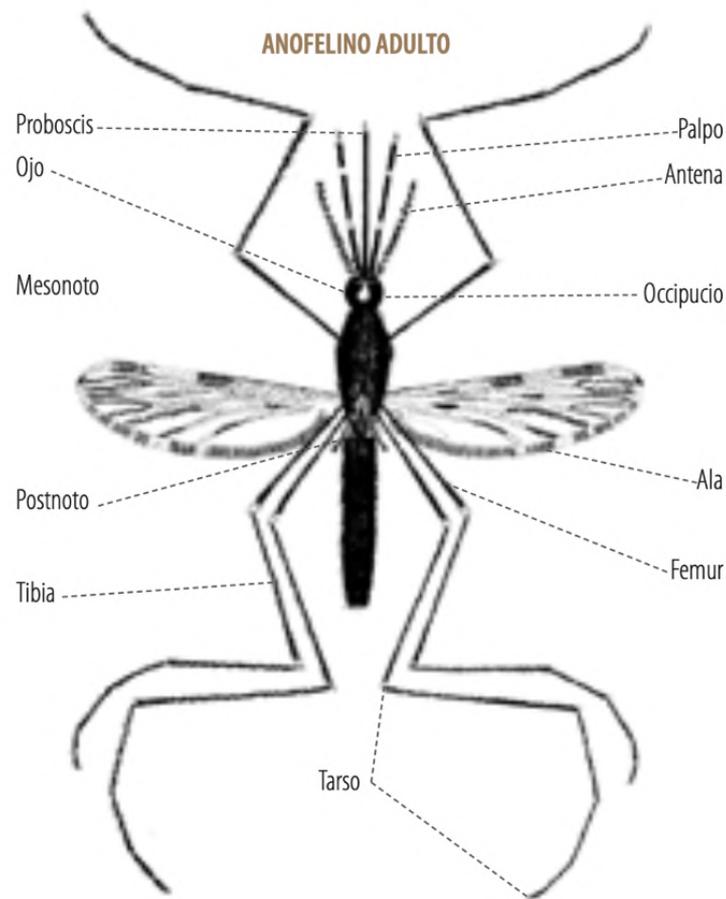


Figura 10: Anatomía externa del mosquito (Bonilla et al., 2008).

Morfológicamente, se distingue del macho en que posee antenas pilosas y palpos tan largos como la trompa (Figura 11) (Pereira y Pérez, 2002).



Figura 11: Dimorfismo sexual de *Anopheles* adulto, a la izquierda macho y a la derecha hembra (Pardo et al., 2017).

Su ciclo de vida tiene cuatro estadios: huevo, larva, pupa y adulto (Bonilla et al., 2008). Dentro del género, unas 30-40 transmiten el parásito (NIH, 2016). El mosquito necesita de unas condiciones climatológicas determinadas y socioeconómicas que permitan el contacto de los mosquitos con los humanos para llevar a cabo su ciclo biológico. El mosquito prefiere picar por al anochecer y al amanecer (Pereira y Pérez, 2002).

1.9. PROFILAXIS.

Para evitar las picaduras de los mosquitos, utilizaremos mosquiteras (Remoortel et al., 2015; Monzón et al., 2021) y repelentes a base de DEET o ftalato de metilo (Pereira y Pérez, 2002). Y para evitar la enfermedad, mediante quimioprofilaxis utilizaremos fármacos antipalúdicos que evitarán el desarrollo de la enfermedad en caso de contraerla. Estos fármacos se administran antes, durante y un tiempo después de la estancia en zonas de paludismo endémico (Armijos et al., 2020). Varían en función de las áreas geográficas, por la prevalencia de una especie de *Plasmodium* u otra, en las zonas con sensibilidad a cloroquina, será el fármaco de elección y en las que sea resistente a este fármaco se utiliza atovaquona/proguanil, doxiciclina y mefloquina (AEMPS, 2020; AEMPS, 2021a; AEMPS, 2021b).

Ninguna profilaxis es eficaz al 100% y en caso de presentar síntomas es importante buscar asistencia médica lo antes posible ya que las complicaciones aumentan con el paso del tiempo (Pereira y Pérez, 2002; Capdevila e Icart, 2010).

Desde octubre de 2021, la OMS también recomienda el uso de la vacuna RTS,S/AS01 (OMS, 2021b).

2. OBJETIVO.

La malaria es un problema de salud pública. Actualmente afecta sobre todo a países en vías de desarrollo, por lo que se considera una enfermedad asociada a la pobreza. En este Trabajo de Fin de Grado se plantean como objetivos:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el paludismo y la relación con las condiciones socioeconómicas, para demostrar que la economía y la falta de recursos de la población está ligada a la prevalencia de esta enfermedad.
- Explorar las estrategias disponibles para abordar la malaria actualmente, en cuanto a su tratamiento y prevención.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

La metodología está basada en una búsqueda bibliográfica de información sobre la malaria y la prevalencia de la enfermedad en países con condiciones socioeconómicas desfavorables, a través de fuentes de información primarias y secundarias, como artículos científicos, libros, bases de datos y recursos web.

Como método de búsqueda, se han utilizado las siguientes palabras clave: malaria, paludismo, socioeconómico, pobreza, *Plasmodium*.

Los libros utilizados para obtener información sobre las características del parásito se han obtenido en la biblioteca de la Universidad de Sevilla, CRAI Antonio de Ulloa.

Las bases de datos en las que se han realizado las búsquedas para obtener los artículos científicos han sido:

- Pubmed: Plataforma a partir de la que se tiene acceso a la base de datos MEDLINE, revistas de ciencia y libros online.
- Google académico: Buscador de documentos académicos de interés y resúmenes de fuentes diversas.

También se han utilizado artículos de la Organización Mundial de la Salud y su página web, y recursos web de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), y la agencia europea del medicamento (EMA).

Como filtros, se han utilizado publicaciones desde el año 2000 en inglés y español, y artículos “free full text”. Una vez realizada la búsqueda, la selección de los artículos fue primero por el título, después por el resumen, y para algunos se recurrió también al contenido.

Para la traducción de palabras en inglés, se ha recurrido al traductor DeepL.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En el año 2000, las naciones africanas se unen para redactar la Declaración de Abuja, donde se comprometen a tomar medidas para hacer frente al paludismo (WHO, 2000). En el mismo año, las Naciones Unidas incluyen el compromiso de combatir esta enfermedad, entre los 8 Objetivos de Desarrollo del Milenio (PNUD, 2000), y entre el 2000 y 2015 se evitaron más de 6,2 millones de muertes a causa del paludismo, principalmente de niños menores de 5 años (PNUD, 2000).

En 2015 se crea el acuerdo mundial sobre el Marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) donde se pretende poner fin a la pobreza, proteger el planeta y garantizar que todas las personas gocen de paz y prosperidad para el año 2030 (PNUD, 2015). En el mismo año se redacta la Estrategia técnica mundial (GTS) contra la malaria 2016-2030, cuyo propósito es ayudar a los países a reducir la carga del paludismo y su mortalidad, al menos un 90% en comparación con los datos del 2015, eliminar la enfermedad en al menos 35 países en los que había transmisión en 2015 y prevenir el restablecimiento de la enfermedad en todos los países que previamente se haya eliminado (OMS, 2015).

Sin embargo, el paludismo sigue siendo en 2021 una de las principales causas de enfermedades y muertes en el mundo. En 2019 causó 229 millones de casos clínicos, y alrededor de 405000 muertos en los 87 países donde se sigue considerando endémica (Bassat, 2021). Casi la mitad de la población mundial viven en territorios donde la malaria se transmite de forma habitual, y son 29 los países en los que se concentra el 95% de los casos de malaria a nivel mundial. En las Figuras 12 y 13 se muestran la distribución de casos de malaria por país en 2019 y las muertes por casos de malaria por país en el mismo año respectivamente.

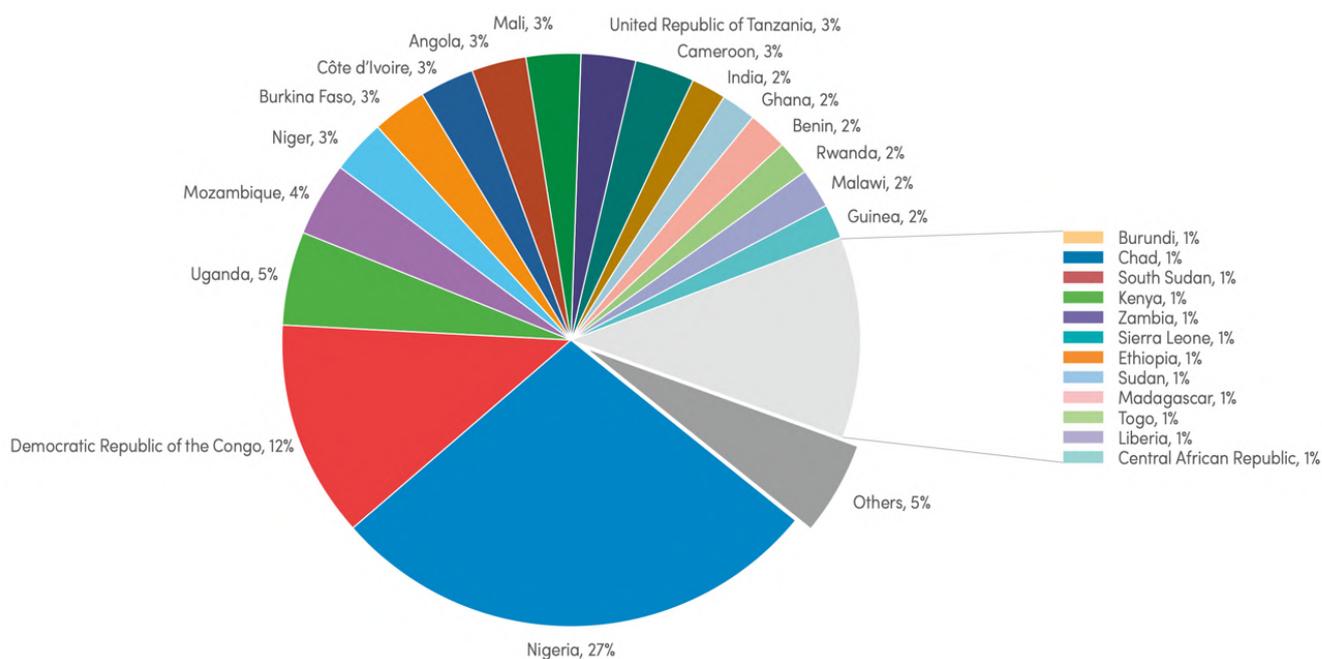


Figura 12: Distribución casos de malaria por país en 2019 (OMS, 2020)

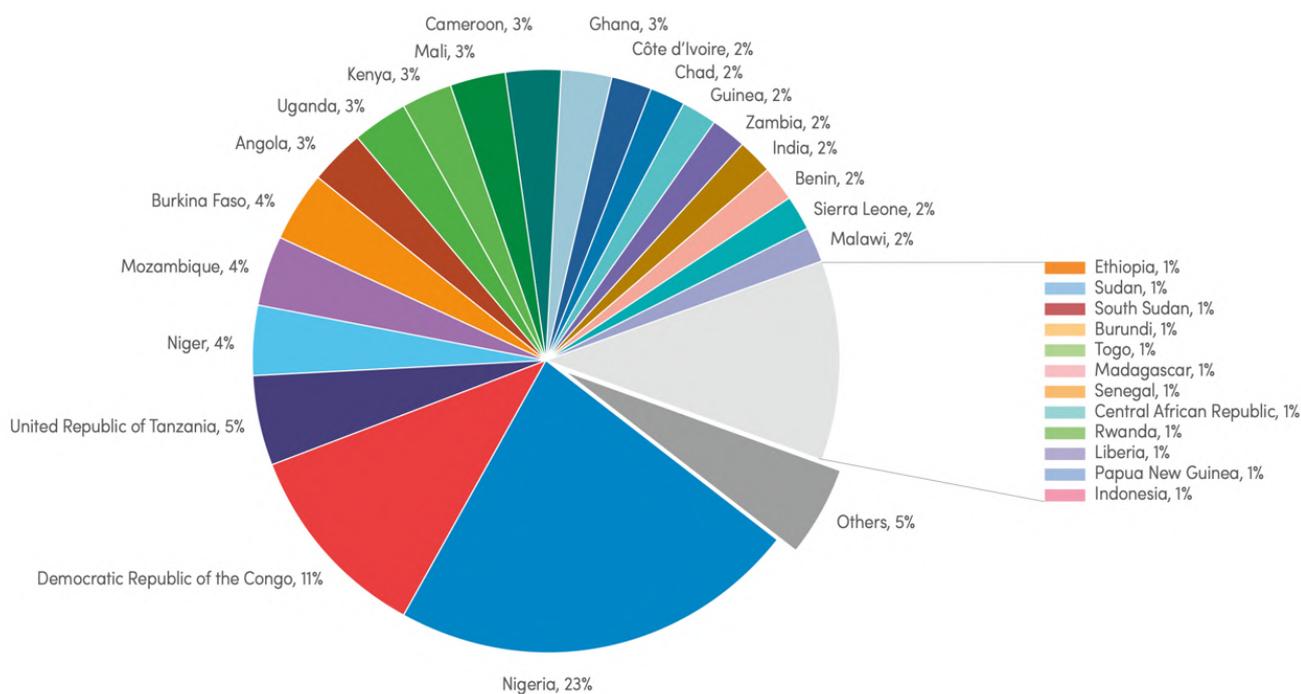


Figura 13: Muertes por casos de malaria por país en 2019 (OMS, 2020).

Es en la Región de África de la OMS donde se encuentran el 94 % de los casos mundiales, que equivale a unos 215 millones (OMS, 2020).

Mundialmente, la lucha por la eliminación se está ampliando y cada vez son más los países que se involucran para llegar al objetivo de cero paludismo (OMS, 2020).

La malaria es considerada por la OMS una enfermedad tropical, sin embargo, hace algunos decenios se identificó en la cuenca del Mediterráneo y sur de los Estados Unidos, zonas no tropicales, y en ambos fue erradicada cuando se mejoraron las condiciones de vida (Gómez, 2014). Esto implica que, más que una enfermedad tropical o relacionada con el clima, es una enfermedad desatendida porque las limitaciones para combatirla no son debidas a la falta de desarrollo en la ciencia y la tecnología, si no que se debe a causas económicas y sociales. Son escasos los programas de salud pública efectivos para su prevención y tratamiento (González et al., 2012).

El paludismo se conoce por ser la enfermedad de la pobreza, ya que predomina en las zonas más afectadas por ésta. En el estudio realizado entre septiembre de 2017 y agosto de 2019 y publicado en 2020 por el Indian Council of Medical Research – National Institute of Research in Tribal Health, en Madhya Pradesh (India), se evalúan los distintos factores socioeconómicos que contribuyen a la alta prevalencia de la enfermedad. Los datos obtenidos entre la población son que más del 70% vive en casas hechas de paja o barro, el 20% no tiene cuarto de baño, y solo el 11% tiene unos ingresos anuales de más de 50.000 INR, equivalente a 590 € anuales (Sharma et al., 2021).

En el estudio también se demuestra que cuanto más jóvenes son los padres y madres de familia y más miembros tiene esta, existe mayor probabilidad de tener casos de malaria. Las casas construidas con techo de paja o barro y con suministro de agua inadecuado y con bajos ingresos también tenían más probabilidades de adquirir la parasitosis. Y en las que no tienen aseos, las probabilidades eran el doble. Por lo que es evidente la asociación entre las probabilidades de sufrir la enfermedad y las distintas variables del hogar como la edad, el número de miembros, el tipo de casa y el suministro de agua (Sharma et al., 2021).

En otro estudio llevado a cabo por la International Society for Infectious Diseases en diciembre de 2020 en Tanzania, país que en 2018 registró el 5% de las muertes por malaria a nivel mundial, demuestra, a través de test rápidos en un cribado poblacional realizado a 6707 participantes, que el agua no corriente está asociada significativamente con la prevalencia de la malaria (Shayo et al., 2021) (Figura 14).



Figura 14: Suministro de agua en las casas. Camerún, septiembre 2021. Imagen propia.

En 2009 se publicaron los resultados de una investigación en Turbo, Colombia, sobre malaria, desnutrición, inseguridad alimentaria y condiciones socioeconómicas en niños. Los niños con malaria disponían de menos alimentos y los que tenían era de baja calidad nutricional, por lo que conllevaba a una desnutrición crónica, se suma a ello el hecho de habitar en una vivienda precaria y sin electricidad (Gómez, 2014).

En el año 2010, se cuantificaron los niveles socioeconómicos de los hogares de Ghana en tres estatus: pobre, medio y rico (Krefis et al., 2016). Esto se realiza a través de un cuestionario sobre 11 indicadores de la situación de la vivienda de la familia, debido a la falta de datos estandarizados sobre impuestos e ingresos. La población de estudio son niños menores de 15 años que acuden a un departamento de consultas externas de un hospital rural con y sin malaria. El análisis demuestra que la proporción de niños con paludismo disminuía a medida que aumentaba el nivel socioeconómico, por lo que la situación socioeconómica se asocia significativamente con el paludismo incluso en zonas rurales en las que la malaria es endémica y las diferencias económicas no son muy pronunciadas (Krefis et al., 2016).

En 2010 en Nigeria, país en el que la malaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad especialmente en niños menores de 5 años, y en el que más del 50% de la población vive por debajo del umbral de la pobreza, se examinan los determinantes de la fiebre en las últimas dos semanas entre los niños menores de 5 años, obteniendo una muestra de 25004 niños (Yusuf et al., 2010). Se observa que alrededor del 16% de los niños declaran haber tenido fiebre en las dos semanas anteriores a la encuesta, y que la prevalencia de esta disminuyó significativamente a medida que aumenta la riqueza de

los hogares. En general, la presencia de mosquiteras es baja, pero se notifican menos casos de fiebre en los hogares que las tienen (Yusuf et al., 2010). Las medidas preventivas como las mosquiteras tratadas con insecticida no se las pueden permitir las familias más pobres para sus hogares, por lo que las estrategias e intervenciones para el control de la malaria se tienen que diseñar de forma que se dirijan a las personas con menos recursos y que tengan impacto en la pobreza (Yusuf et al., 2010).

Por otra parte, en África se entiende que la malaria es tanto una enfermedad de la pobreza como una causa de esta (Malaria Consortium, 201). Debido a la situación, los hogares con menos recursos no pueden o les cuesta más adquirir medidas preventivas, como el dormir bajo un mosquitero (Figura 15), o medidas curativas como buscar atención sanitaria con los primeros síntomas. Como consecuencia de no aplicar una profilaxis adecuada ni tratar la enfermedad a tiempo, se empobrecen todavía más los hogares por los costes indirectos de la enfermedad, que serían la incapacidad de trabajar o de búsqueda de oportunidades de trabajo mientras se está enfermo (Ricci, 2012). Existe por tanto una relación dual entre la pobreza y la malaria, en la que los hogares pobres tienen una alta prevalencia de paludismo, que a su vez los mantiene en la pobreza, generándose así un ciclo que se refuerza (Yusuf, et al., 2010).



Figura 15. Habitación de hospital con mosquitera. Camerún, septiembre 2021. Imagen propia.

Se ha demostrado que el gasto en la prevención está relacionado con los ingresos o el estatus socioeconómico del hogar (Ricci, 2012).

El acceso al tratamiento también es distinto en función de la economía de los hogares. Chuma et al. (2010) demostraron en Kenia que los factores de asequibilidad, aceptabilidad y disponibilidad influyen en el acceso a un tratamiento rápido y eficaz. Un

40% de las personas que se automedicaron, adquirieron los medicamentos en tiendas (Figura 16) y el 42% que sí acudieron a un centro de salud oficial no tenían suficiente dinero para pagar el tratamiento. En relación con la aceptabilidad, juega un papel importante la escasa adherencia al tratamiento (Chuma et al., 2010).



Figura 16: Tiendas de la calle donde puedes adquirir “medicamentos”. Camerún, septiembre 2021. Imagen propia.

En los países con alta transmisión, el crecimiento económico anual es inferior al de los países sin malaria, ya que gastan los ingresos en prevención y tratamiento del paludismo, y como consecuencia tienen menor capacidad de ahorro e inversión (Ricci, 2012). Los economistas creen que la malaria es responsable de una “penalización del crecimiento” de hasta un 1,3% anual en algunos países. Cuando se va acumulando, las diferencias en el Producto Interior Bruto (PIB) son importantes entre los países con y sin malaria, frenando el crecimiento económico (Malaria Consortium, 2011).

Esta enfermedad afecta en mayor medida a los países en vías de desarrollo, ya que no tienen posibilidades reales de financiar programas de investigación sostenibles y verdaderamente efectivos que puedan garantizar cobertura a su población (Bacerio et al., 2012).

Intervenciones económicas y medioambientales adecuadas en las zonas con bajos ingresos y afectadas por la pobreza, podrían tener un enorme impacto en el éxito de los objetivos de eliminación de la malaria (Sharma et al., 2021).

En cuanto al tratamiento para la malaria, es importante tener en cuenta la especie infectante. Una de las razones por las que la malaria causa gran mortalidad, es

por la resistencia a los fármacos, como la cloroquina (Yusuf et al., 2010; Alven y Aderibigbe, 2019). Debido a esto, la OMS recomienda una terapia llamada ACTs por sus siglas en inglés: artemisinin-based combination therapy, (Monzón et al., 2021) que incluye combinados basados en artemisina, por ser la mejor opción terapéutica hasta el momento para malarías no complicadas (Cowman et al., 2016).

Para mujeres embarazadas y con infección por *P. falciparum* el tratamiento es con quinina y clindamicina si ocurre en el primer trimestre del embarazo, y terapia con ATC si es en el segundo o tercero (Bauserman et al., 2019). Para infecciones causadas por especie distinta a *P. falciparum* en el primer trimestre se utiliza cloroquina, o si es resistente, quinina. Durante el segundo y tercer trimestre cloroquina o terapia con ATC (Bauserman et al., 2019).

Para malarías complicadas, el tratamiento es con Artesunato intravenoso (Aristizábal et al., 2017; Araya y Polonio, 2020).

En octubre de 2021 la OMS, en base a los resultados de un programa experimental con el que se han vacunado más de 800000 niños en Kenia, Ghana y Malawi, y previamente con la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento demostrando la relación beneficio/riesgo, recomendó la administración de la vacuna antipalúdica RTS,S/AS01, conocida como Mosquirix en zonas donde la malaria causada por *Plasmodium falciparum* es endémica. Su eficacia es del 36% al administrarse la pauta completa, 4 dosis a niños a partir de cinco meses de edad, reduciendo la enfermedad y la carga de morbilidad de esta (EMA, 2015; Laurens, 2020; OMS, 2021).

La vacuna es un hito muy esperanzador, aunque debido a su no muy alta eficacia la mejor estrategia es aplicar la “teoría del queso suizo”, que se basa en usar diferentes medidas de protección para el control de una enfermedad, representadas cada una por rebanadas de queso. Ninguna porción es perfecta porque todas tienen agujeros, pero varias combinadas reducen el riesgo total (Monzón et al., 2021).

La primera estrategia a abordar es la educación, ya que ésta es el eje fundamental para contribuir al cambio social y económico (Sandoval, 2007).

En 2006 se publica un estudio en el que se pretende evaluar el impacto de las estrategias educativas en lugares con alto riesgo de presentar malaria. La estrategia

llamada: “El Mundo de la malaria: aprendamos a manejarlo en comunidad”, es llevada a cabo en localidades rurales de la costa Pacífica colombiana. Los resultados de este proyecto son que las estrategias educativas mejoran las prácticas de prevención de las comunidades, y esto da lugar a menor frecuencia de malaria (Alvarado et al., 2006).

La emergencia de la pandemia debida al virus SARS-CoV-2 amenaza preocupantemente a los países más pobres, y el impacto indirecto puede causar con un resurgimiento de las cifras de malaria. Debido a esto, la investigación en enfermedades como la malaria redobla su importancia y relevancia. Queda mucho por hacer por mejorar la situación de esta enfermedad en el mundo, y a la vez se debe continuar dando visibilidad a una enfermedad que ha sido ignorada durante muchos años por el mundo occidental (Bassat, 2021).

En un mundo globalizado, las enfermedades no tienen fronteras, por lo que la lucha contra la malaria debe hacerse global (Bassat, 2021).

5. CONCLUSIONES.

- La situación en muchos países en vías de desarrollo es insostenible al persistir el denominado círculo de la pobreza, en el que, al ser la sanidad privada, los enfermos solo buscan asistencia sanitaria cuando la enfermedad de la malaria está ya muy avanzada.
- Los bajos salarios impiden la mejora en la calidad de vida de los pacientes, de forma que siguen expuestos constantemente a la malaria.
- La educación a la población sobre el curso de la enfermedad, transmisión y correcto uso de las medidas profilácticas es un factor muy importante en lugares donde la malaria es endémica, ya que se obtienen resultados muy positivos para llegar al objetivo de cero paludismo.
- Desde el año 2000 se han reducido significativamente los casos y muertes asociadas con el paludismo, pero aún queda mucho por hacer.
- La vacuna es un hito muy esperanzador a pesar de su no muy alta eficacia, ya que, junto con otras medidas profilácticas, evitaría las complicaciones que causa la enfermedad.
- La lucha contra la malaria es un problema de todos: se debe continuar dando visibilidad a esta enfermedad e investigando para su erradicación.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- Adl, SM, Simpson, AG, Lane, CE, Lukes, J, Bass, D, Bowser, SS et al. The Revised classification of eukaryotes. *J Eukaryot Microbiol.* 2012; 59(5): 429-493.
- African Heads of State and Government. The Abuja Declaration and the Plan of Action extract from The African Summit on Roll Back Malaria, Abuja, 25 April 2000 (WHO/CDS/RBM/2000.17).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Malarone 250 mg/100 mg Comprimidos recubiertos con película. España: Centro de Información de Medicamentos (CIMA); 2020. 63452.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Doxyciat 100 mg comprimidos recubiertos con película. España: Centro de Información de Medicamentos (CIMA); 2021a. 50.404.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Resochin 155 mg comprimidos recubiertos con película. España: Centro de Información de Medicamentos (CIMA); 2021b. 15.797.
- Alvarado, BE, Gómez, E, Serra, M, Carvajal, R, Cerrasquilla, G. Evaluación de una estrategia educativa en malaria aplicada en localidades rurales del Pacífico colombiano. *Biomédica.* 2006; 26: 342-352.
- Alven S, Aderibigbe B. Combination Therapy Strategies for the Treatment of Malaria. *Molecules.* 2019; 24(3601): 1-26.
- Araya Calvo, P., Polanco Méndez, D. Malaria: revisión bibliográfica. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos.* 2020; 4(4): 162-175.
- Aristizábal Giraldo, MA, Martínez Sánchez, LM, Quintero Moreno, DA, Muñoz Ríos, JH, Valencia Asprilla, LE. Malaria, enfermedad tropical de múltiples métodos diagnósticos. *Arch Med (Manizales).* 2017; 17(2): 402-414.
- Armijos Gía, LG, Lucely del Rosario Peralta, I, Moyón Gusqui, GA, Cevallos Hernández, LK, Dominguez Vera, AN. Malaria por *Plasmodium falciparum*, evolución de un caso. *Am. J. Public Health.* 2020; 3(3): 1-5.
- Bassat, Q. La desesperante rutina de la malaria en África Subsahariana. *RIECS.* 2021; 6(1): 24-29.

- Bauserman, M, Conroy, AL, North, K, Patterson, J, Bose, C, Meshnick, S. An overview of Malaria in Pregnancy. *Semin Perinatol.* 2019; 43(5): 282-290.
- Benavides-Melo, JA. El cambio climático como determinante de la distribución de la malaria. *Curare.* 2015; 2(2): 33-45.
- Betanzos, AF, Rodríguez, MH, Lozano, RD, Concha, CF. Epidemiología del paludismo. Rodríguez, MH, García, AU, Willoquet, JMR. Manual para la vigilancia y el control del paludismo en Mesoamérica. 1º ed. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2008. 15-23.
- Betanzos, AF, Rodríguez, MH, Lozano, RD, Concha, CF. Vigilancia del paludismo. Rodríguez, MH, García, AU, Willoquet, JMR. Manual para la vigilancia y el control del paludismo en Mesoamérica. 1º ed. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2008b. 25-34.
- Bonilla, AO, Treviño, CV, Estrada, JLT, García, AU. Los anofelinos. Rodríguez, MH, García, AU, Willoquet, JMR. Manual para la vigilancia y el control del paludismo en Mesoamérica. 1º ed. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2008b. 57-67.
- Campuzano Zuluaga G, Blair Trujillo S. Malaria: consideraciones sobre su diagnóstico. *Medicina y Laboratorio* 2010; 16(7-8): 311-354.
- Capdevila JA, Icart R. Profilaxis de la malaria en el viajero. *Rev Clin Esp.* 2010; 210(2): 77-83.
- Chuma, J, Okungu, V, Molyneux, C. Barriers to prompt and effective malaria treatment among the poorest population in Kenya. *Malar J.* 2010; 9:144.
- Cowman, AF, Healer, J, Marapana, D, Marsh, K. Malaria: Biology and disease. *Cell.* 2016; 167: 610-624.
- European Medicines Agency (EMA). Mosquirix. EPAR summary for the public. Reino Unido: EMA; 2015. EMA/5187713/2015.
- Gállego Berenguer J. Manual de Parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés sanitario. Barcelona: Ediciones de la Universidad de Barcelona; 2007.
- 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)*. 2013; 78(2): 124.e1-e8.
- Gómez, D. Las enfermedades de la pobreza. *Experimenta*. 2014; 1-4.
 - González Bacerio, JO, Váldez, G, Ponce de la Cal, A, Rubio Torres, A, Madariaga Zarza, S, Chávez Planes, MA, et al. La investigación científica en el campo de la malaria, importancia socioeconómica y ética. *Rev panor*. 2012; 7(3): 28-36.
 - Herrador Ortiz, Z. Epidemiología de la malaria. *RIECS*. 2021; 6(S1): 14-17.
 - Krefis AC. Principal Component analysis of socioeconomic factors and their association with malaria in children from the Ashanti Region, Ghana. *Malaria J*. 2010; 9:201.
 - Langhi, DM Jr, Bordin JO. Duffy blood group and malaria. *Hematology*. 2006; 11(5-6): 389-398.
 - Laurens, MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020; 16(3): 480-489.
 - López Díaz, DM. Determinación de la estructura tridimensional de un péptido de interés inmunológico por RMN¹H y elaboración del documento de referencia de este protocolo. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2021.
 - Malagón, F. El origen del paroxismo malárico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43: 83-8. Malagón Filiberto. El origen del paroxismo malárico. *Rev Med IMSS*. 2005; 43(1): 83-88.
 - Malaria Consortium. Roll Back Malaria. Economic cost of Malaria. 2011 [En línea]. [Consultado en diciembre 2021] Disponible en: <https://www.malariaconsortium.org/userfiles/file/Malaria%20resources/RBM%20Economic%20costs%20of%20malaria.pdf>
 - Monzón Llamas, L, Cobos Muñoz, D, Merino Amador, P. Las vacunas de la malaria y su potencial aportación para el control y eliminación de la enfermedad. *RIECS*. 2021; 6(S1): 30-37.
 - National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH). Malaria Parasite, Mosquito and Human Host. USA: 2016 [en línea]. [Consultado en diciembre 2021]. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/malaria-parasite>

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Bases del diagnóstico microscópico del paludismo. Parte I: Guía del alumno. Segunda. Ginebra, Suiza: 2014.
- Organización Mundial de la salud (OMS). Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016–2030. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2015. 978 92 4 356499 9.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS recomienda una innovadora vacuna antipalúdica para los niños en riesgo. Ginebra: 2021 [en línea]. [Consultado en diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Paludismo. Octubre 2021b [en línea]. [Consultado diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO Guidelines for malaria. Ginebra, Suiza: OM; 2021c.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). World Malaria Report 2020: 20 years of global progress and challenges. Geneva: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Pardo, R, Cabrera, OL, López, R, Suárez, MF. Insectos vectores de agentes infecciosos. Biomédica. 2017; 37(2): 15-26.
- Pereira, Á, Pérez, M. Epidemiología y tratamiento del paludismo. Offarm (Barc., Internet). 2002; 21(6): 110-116.
- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Objetivos de Desarrollo del Milenio. Nueva York: 2000 [en línea]. [Consultado en diciembre 2021] Disponible en: https://www1.undp.org/content/undp/es/home/sdgoverview/mdg_goals.html
- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Objetivos de Desarrollo Sostenible. 2015 [en línea]. [Consultado en diciembre 2021] Disponible en: <https://www1.undp.org/content/undp/es/home/sustainable-development-goals.html>

- Remoortel, HV, De Buck, E, Singhal, M, Vandekerckhove, P, Agarwal, SP. Effectiveness of insecticide-treated and untreated nets to prevent malaria in India. *Trop. Med. Int. Health.* 2015; 20(8): 972-982.
- Ricci, F. Social Implications of Malaria and Their Relationships with Poverty. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012; 4(1).
- Sandoval Ávila, A. Trabajo infantil e inasistencia escolar. *Rev. Bras. De Educ.* 2007; 12 (34): 68-80.
- Sharma, RK, Rajvanshi, H, Bharti, PK, Nisar, S, Jayswar, H, Mishra, AK, et al. Socio-economic determinants of malaria in tribal dominated Mandla district enrolled in Malaria Elimination Demonstration Project in Madhya Pradesh. *Malar J.* 2021; 20(7): 1-13.
- 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; 104: 224-231.
- Spencer, LM, Gómez, A, Collovini, E. Mecanismos de invasión del esporozoíto y merozoíto de *Plasmodium*. *Bionatura.* 2016b; 1(2): 89-94.
- Spencer, LM, Mendoza, E, Louro, A. Mecanismos de invasión del esporozoíto de *Plasmodium* en el mosquito vector *Anopheles*. *Bionatura.* 2016; 1(3): 146-153.
- Varona Astudillo, MX y Sáenz Arbeláez I. Hematología. Atlas de morfología celular. Cali, Colombia: Universidad del Valle; 2017)
- Yusuf, OB, Adeoye, BW, Oladepo, OO, Peters, DH, Bishai, D. Poverty and fever vulnerability in Nigeria: a multilevel analysis. *Malaria Journal.* 2010; 9:235.