

Malaria: una actualización

José Ignacio Castro-Sancho¹, María del Rocio Munguía-Ramírez², María Luisa Ávila-Agüero¹

Descriptores: Diagnóstico; Prevención; Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium ovale; Tratamiento; Resistencia medicamentosa; Nuevos antimaláricos.

Recibido: 20 de junio del 2002

Aceptado: 30 de julio del 2002

La malaria es una enfermedad infecciosa producida por un protozoo del género *Plasmodium*¹, cuyas cuatro especies son infectantes para el humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. La picadura del *Anopheles* inocula de 10 a 100 esporozoítos que en 30 minutos están en el hígado^{2,3} multiplicándose luego en los eritrocitos.

Es un problema importante a nivel mundial, ocupando un lugar destacado en la agenda de la O.M.S. Cada año afecta de 300 a 500 millones de personas distribuidos en 100 países^{4,6,7} de bajas condiciones sanitarias.⁸ De los 30 millones de turistas que visitan anualmente países endémicos, entre 10,000 y 30,000 contraen la malaria.⁴ Por año mueren de 1,1 a 2,7 millones de personas, mayormente por *P. falciparum*^{9,10,11,12} predominando los niños de 5 años y las embarazadas^{6,9,13}.

Su control y erradicación es muy difícil porque factores como las guerras civiles, los cambios meteorológicos y ecológicos de áreas previamente libres de malaria, la economía de las naciones pobres, la ausencia de apoyo externo, el consejo técnico inadecuado y la insuficiente experiencia en el control de áreas altamente endémicas¹⁴, unidos a la creciente y diseminada resistencia medicamentosa desarrollada por el *P. falciparum*, han aumentado la morbimortalidad, sobre todo en países carentes de estrategias efectivas para prevenirla.

El inicio del control de vectores coincidió con el final de la construcción del Canal de Panamá en 1,914 y originó con el apoyo en 1,955 de la O.M.S. la campaña de fumigación con DDT, que produjo un descenso agudo de la malaria, en las

naciones que aplicaron esa estrategia¹⁵, el abandono de esta condujo al mantenimiento del vector en muchos otros países.

A finales de los años 50 se documenta en Asia y Sudamérica, la resistencia del *Plasmodium* a la cloroquina y en los setenta en Africa.¹⁶ En la última década la resistencia del *P. falciparum* y el *P. vivax* ha sido creciente a los antimaláricos habituales, como los derivados de las quinolinas.^{16,17} Estos miles de nuevos casos con resistencia medicamentosa detectados a nivel mundial son el mayor reto a vencer en el desarrollo de un programa efectivo de control contra dicha enfermedad, en países cuyas economías no permiten enfrentar los costos de los nuevos y efectivos medicamentos. Se estima que los costos directos e indirectos de la malaria en el continente negro superan los 3,600 millones de dólares al año⁷.

Costa Rica tiene un área malárica de 35,436 Km², equivalente al 69.5% del territorio nacional^{1,5} con características de endemia desde 1992. Las dos especies frecuentes en el país son el *P. vivax* y el *P. ovale*. En su tratamiento se usa: la cloroquina y primaquina. En 1,998 se reportaron 5,198 casos de malaria, las regiones Huetar Atlántica y Huetar Norte contribuyeron con un 74.5% y en 1,999 el total nacional fue de 3,998 casos, en donde estas regiones aportaron el 72.1%⁶², constituyendo las regiones más afectadas del país¹.

Esta revisión pretende ubicar al lector en la información más reciente sobre la malaria en aspectos tales como el diagnóstico, tratamiento y la prevención según los más recientes estudios publicados.

Clasificación de la Malaria

La malaria clínicamente se clasifica en aguda, crónica y grave:^{1,4,5}

1. **Aguda:** cuadro febril de inicio reciente con tendencia a la periodicidad en individuos sanos y no inmunes, asociando escalofríos, diaforesis profusa, aumento

Abreviaturas: Organización Mundial de la Salud (OMS), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), Plasmodium (P), diclorodifeniltricloroetano (DDT), enzymes linked immunosorbent assay (prueba enzimática de inmunoabsorbencia) (ELISA), polymerase chain reaction (reacción en cadena de polimerasa) (PCR).

1. Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera" Caja Costarricense de Seguro Social.

2. Instituto Nacional de Seguros.

Correspondencia: Dr. José I. Castro Sancho, Apartado Postal 31-1260 correo electrónico: joeignaz@yahoo.com

rápido de la temperatura corporal con un descenso periódico; acompañado de cefalea intensa, náuseas y vómitos. La duración del paroxismo es de 10 a 12 horas. Se presenta diariamente y luego cada 48 a 52 horas según la especie de *Plasmodium* (fiebre terciana, cuartana).

2. *Crónica*: como resultado de la infección repetida en individuos semi-inmunes. Presentan anemia severa, baja parasitemia (<1%), hepatoesplenomegalia, deterioro general del organismo. La fiebre es poco usual.
3. *Grave*: asociada al *P. falciparum*, puede mostrar un cuadro clínico y variado que incluye fiebre, escalofríos y cefalea. Es el responsable de la mayoría de las complicaciones derivadas de esta enfermedad.

La fiebre y escalofríos son los signos típicos de la malaria, pero varían según su etiología e incluso pueden no estar presentes³. El *P. vivax* produce cuadros recurrentes a intervalos de 48 horas, el *P. falciparum* presenta un ciclo irregular. El *P. falciparum* se hace patente de 9 a 10 días después de la infección¹⁹ e incluso, años después de la exposición al parásito²⁰. Se puede presentar anemia moderada y trombocitopenia leve de 50,000 a 100,000¹⁷.

La esplenomegalia traduce enfermedad severa ó crónica³, reportándose casos de infartos esplénicos en malaria por *P. Falciparum* ²⁹. Las parasitemias masivas producen hemólisis con hemoglobinuria, afectando al riñón y provocando insuficiencia renal ²⁸.

El edema pulmonar se presenta con parasitemias de *P. falciparum* mayores al 5% de los eritrocitos circulantes infectados. Su causa hemodinámica no es cardiogénica, pero las presiones normales arteriales en los capilares pulmonares y la elevación de TNF- α sugiere una patogénesis similar a la vista en la septicemia bacteriana ²⁸.

La infección por *P. falciparum* en niños vómitos, dolor abdominal y diarrea, como resultado de la lesión de la microvasculatura gastrointestinal con esfacelación de la mucosa causando sangrado digestivo¹⁷.

Malaria Grave o Complicada

Suele afectar con mayor frecuencia a niños preescolares y mujeres embarazadas. Su inicio es súbito o puede ocurrir posterior a un cuadro benigno sin complicaciones que no recibió tratamiento oportuno.

Puede evolucionar a defectos de coagulación, hemoglobinuria, hemorragias espontáneas, anemia, ictericia, taquicardia, diaforesis, hepatoesplenomegalia, insuficiencia renal, encefalopatía aguda, trastornos hidroelectrolíticos y ácido-base, edema pulmonar, choque, coma y muerte^{4,5}.

La complicación más grave de la infección por *P. falciparum* es la malaria cerebral por su alta mortalidad. El paciente convulsiona debido al bloqueo capilar por eritrocitos parasitados, hipoglucemia y los efectos de citocinas como el

TNF- α ,²⁸ entra en coma profundo y muere. Se presenta en un 2.5% de los pacientes³ y del 15-50% fallecen.^{3,21,22,23,24,25}. De los sobrevivientes, el 5-10% quedan incapacitados por daño cerebral ^{26,2}.

El paciente preescolar es el más afectado, aunque el adulto suele presentar un cuadro sintomatológico más prolongado (Cuadro 1). Las secuelas neurológicas suelen observarse en más del 10% de los pacientes pediátricos, pero su proceso patológico y la resolución del estado de coma es de un máximo de 2 días, en tanto que en el adulto, el cuadro grave dura hasta 7 días y la resolución del coma tarda hasta 4 días.

Las principales complicaciones de la malaria, suelen estar asociadas a estos cuadros graves de la enfermedad.

Pruebas diagnósticas

El medio más directo es el **frotis teñido con Giemsa**. Este permite observar las formas anulares o jóvenes del parásito, que circulan libres en la sangre periférica. Las formas maduras; trofozoítos pigmentados y esquizontes, del *P. falciparum* son las únicas que se adhieren al endotelio de las vénulas³¹, por lo que la observación de gametocitos (formas sexuales) es necesaria para su diagnóstico. Estos duran de 7 a 10 días para desarrollarse, por lo que no se encuentran en sangre periférica al inicio de los síntomas.

Casi el 5% de las personas con malaria tiene más de un tipo de parásito²⁸, siendo el *P. vivax* y el *P. falciparum* las dos especies más extendidas, las infecciones combinadas de ambos están reportadas en la literatura^{19,32}. La tinción de Giemsa permite observar las manchas de Schüffner típicas de esta infección, principalmente en aquellos casos de infección por *P. Vivax* ²⁸.

Cuadro 1
Diferencias entre malaria grave del adulto y del niño

Signos o síntomas	Adultos	Niños
Tos	Poco común	Común
Convulsiones	Comunes	Muy comunes
Duración del proceso	5 a 7 días	1 a 2 días
Resolución del coma	2 a 4 días	1 a 2 días
Secuelas neurológicas	< 5%	> 10%
Ictericia	Frecuente	Rara
Hipoglucemia pre-tratamiento	Rara	Frecuente
Edema pulmonar	Frecuente	Rara
Insuficiencia renal	Frecuente	Rara
Presión del LCR aumentada	Usualmente normal	Variable, a menudo normal
Hemorragias / trastornos de la coagulación	Hasta el 10%	Raros
Trastornos de los reflejos	Raros	Más frecuentes

Tomado de: Normas Técnicas para el Control de la Malaria. San José, Costa Rica, Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud, 1997, pág. 9

La **tinción fluorescente con naranja de acridina**, detecta parásitos en sangre periférica. La menor densidad de los eritrocitos parasitados permite; mediante centrifugación, localizarlos en la parte superior de la capa eritrocítica. El examen dura de 30 a 40 segundos, siendo un método más rápido que el frotis grueso².

Las **sondas de DNA** permiten el diagnóstico temprano del parásito en el mosquito, son específicas de especies de *Plasmodium*³³ pero su sensibilidad es muy limitada requiriendo de 1000 esporozoitos por mosquito para obtener una detección confiable³⁴.

La prueba de **ELISA** es útil de manera retrospectiva, en personas no inmunes tratadas en forma empírica, sin un diagnóstico microscópico²⁸. Los anticuerpos monoclonales contra el *Plasmodium* se utilizan contra la proteína circumsporozoito^{35,36,37}. Su valor es limitado al no detectar los esporozoitos inmaduros presentes en el oocisto³⁷.

En áreas endémicas, la mayoría de las personas tienen títulos de anticuerpos de infecciones previas, se hayan ó no infectado en fechas recientes y se requieren 3 a 4 semanas para elevar el título de anticuerpo al valor diagnóstico, en tanto que la decisión para el tratamiento se debe tomar en las primeras horas de la valoración.

La **PCR** no difiere en cuanto a especificidad con el ELISA, pero es relativamente más sensible que ésta en la detección de *P. falciparum* y *P. vivax*³³.

Criterios de hospitalización⁵

El paciente debe hospitalizarse en los siguientes casos: niños positivos con *P. vivax* o *P. falciparum* en mal estado general, sobre todo desnutridos y portadores de infección respiratoria aguda, mujeres embarazadas en mal estado general y todo paciente que presente fiebre, cefalea, emesis, ictericia, convulsiones, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria o coma, sospechoso de malaria por *P. falciparum*.

Tratamiento de la malaria

El tratamiento basado en los hallazgos clínicos, hace inevitable su aplicación a sujetos sanos, principalmente niños¹⁸, aumentando los costos, el riesgo de efectos adversos y la aparición de cepas parásitas resistentes a medicamentos⁶.

La parasitemia establece el índice de severidad de la infección y permite valorar la respuesta al tratamiento una vez finalizado³⁰.

El tratamiento de la malaria no complicada tiene tres objetivos 1) salvar la vida, 2) reducir la posibilidad de desarrollar complicaciones⁵⁰ y 3) lograr una rápida y sostenida eliminación del parásito de la sangre y de sus síntomas mediante una sola dosis o con un ciclo corto de tratamiento⁵¹.

El tratamiento de elección cuando la etiología es por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. falciparum* es la cloroquina

(Cuadro 2)⁵². En el *P. falciparum* resistente a ésta, la combinación de sulfato de quinina con tetraciclina es el tratamiento más efectivo⁶³. Otras posibles elecciones incluyen quinidina,^{24,63} quinina, pirimetamina-sulfadoxina y mefloquina. También se ha utilizado la pirimetamina-sulfadoxina como tratamiento de primera elección⁵² ó en conjunto con cloroquina⁵³. En pacientes en coma, el tratamiento más seguro, dada su baja cardiotoxicidad a la dosis recomendada, es la quinidina intravenosa²⁸ pero debe vigilarse sus efectos cardiacos como la prolongación del segmento QT⁶³.

En Tailandia, Birmania y Camboya, el *P. falciparum*

Cuadro 2
Tratamiento de la malaria

Cuadro 2		
Tratamiento de la malaria		
P. vivax, P. ovale, P. malariae y P. Falciparum sensible a cloroquina		
Paciente no puede ingerir medicamento	Cloroquina IM/SC	2.5 mg/kg, c/ 4 horas, ó 3.5 mg/Kg c/ 6 horas (la dosis total no debe exceder de 25 mg/kg de base)
	Cloroquina IV	10 mg/Kg de base durante 4 horas en solución isotónica, seguida de 5 mg/Kg de base cada 12 horas (dada en venoclisis durante 2 horas; la dosis total no debe exceder de 25 mg/Kg de base) Paciente puede ingerir medicamento
Paciente puede ingerir medicamento	Cloroquina oral	10 mg/Kg = 600 mg de base, seguidos de 300 mg de base adicionales después de 6 horas y 300 mg de base nuevamente los días dos y tres.
P. falciparum resistente a cloroquina		
Paciente no puede ingerir medicamento	Quinidina IV	15 mg/Kg de quinidina base en 4 horas (dosis de ataque), seguidos de 7,5 mg/Kg por 4 horas y repetir cada 8 horas hasta que se tolere el tratamiento oral
Paciente que puede ingerir medicamento	Quinina oral	10 mg/Kg cada 8 horas de 2 a 4 días
	Mefloquina oral	15 mg/Kg oral dividida en dos dosis, 1 cada 12 horas
	Pirimetamina /Sulfadoxina oral	Tres tabletas (75 mg de pirimetamina más 1500 mg de sulfadoxina) en dosis única
Para evitar recaídas en infección por P. Vivax o P. Ovale		
	Primaquina oral	15 mg de primaquina base (26.3 mg de fosfato de primaquina) diario por 14 días.

Adaptado de: Pinn G. Malaria treatment in Queensland. MJA 2000; 172: 620-621.

ha desarrollado una alta resistencia a la cloroquina, la pirimetamina/sulfadoxina, la quinina y a la mefloquina⁵⁴.

Para evitar las recaídas por *P. vivax* ó *P. ovale*, la primaquina es el medicamento de elección, previa valoración de deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato para evitar la hemólisis⁵⁵.

Los medicamentos antimaláricos dihidroartemisinina, artesunato, artemether y arteether son derivados de la artemisinina; el principio activo aislado de la planta *Artemisia annua*. Tienen acción gametocitocida y se utilizan en los casos de parásitos resistentes a la cloroquina⁵⁰. Alivian los síntomas, reducen la parasitemia, aumentan las posibilidades de curación, de sobrevivencia y disminuyen los reservorios humanos^{58,60}.

El artesunato, cuya corta vida reduce la posibilidad de desarrollar resistencia por parte del parásito, no se ha incluido en los esquemas de tratamiento, porque se han demostrado efectos adversos como disfunción cerebral temporal⁶¹.

Los esquemas monoterapéuticos han dado paso a terapias combinadas de gran efectividad y que evitan el rápido desarrollo de resistencia. La mefloquina; una metanol-quinolina, fue introducida al mercado cuando los parásitos ya habían desarrollado resistencia a la quinina⁵⁴. Al combinarla con artesunato^{56,57} produce una rápida reducción de la parasitemia.

El tratamiento radical a 5 días (Cuadro 3); un esquema combinado, es el utilizado en Costa Rica, administrándose a todo paciente enfermo, presuntamente enfermo y a los convivientes y contactos sospechosos clínica y/o epidemiológicamente de padecer malaria⁵.

La quinina y la quinidina estimulan directamente la liberación de insulina de las células pancreáticas beta lo cual representa un riesgo extra de hipoglicemia; una causa común de coma. Por ello, la venoclisis de glucosa es una medida auxiliar.

En los casos de malaria cerebral están contraindicados los corticoesteroides; como la dexametasona y la hidrocortisona, debido a la supresión de la inmunidad del huésped a la infección a pesar de que pueden reducir los efectos nocivos del edema cerebral⁵.

Prevención de la malaria

En áreas endémicas la exposición repetida al parásito permite desarrollar una inmunidad natural a la malaria. En estas zonas las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de infección por *P. falciparum*, disminuyendo en los embarazos subsecuentes, debido a la adquisición de anticuerpos^{13,31,38}.

La quimioprofilaxis; consiste en la reducción del contacto con el vector a través de la administración de fármacos y el uso de repelentes de insectos para que personas no inmunes, expuestas a la malaria no la adquieran. Los fármacos deben ser seguros para las personas sanas y tener una vida media sérica prolongada, para que su administración sea poco frecuente. Ambos criterios hacen de la cloroquina el medicamento de elección en áreas sin *P. falciparum* resistente a la misma y el único seguro para embarazadas.

En Costa Rica el esquema profiláctico está dirigido a aquellas personas que por motivo de viaje deben ingresar a zonas endémicas. Es importante explicar al usuario que este tratamiento solo previene la intensidad de la afección, ya que aún tomando este tratamiento, la enfermedad puede ser

Cuadro 3
Tratamiento radical a 5 días

	Día 1		Día 2		Día 3		Días 4 y 5
	Cloroquina	Primaquina	Cloroquina	Primaquina	Cloroquina	Primaquina	Primaquina
< 6 meses	1/4	--	1/4	--	1/4	--	--
6-11 meses	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2 infantil
1-2 años	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2 infantil
3-6 años	1	1	1	1	1	1	1 infantil
7-11 años	2	2	1 1/2	1 1/2	1 1/2	2	2 infantil
12-14 años	3	1	2	2	2	1	1 adulto
> 15 años	4	1	3	1	3	1	1 adulto

A los niños menores de 6 meses y embarazadas no se les administra primaquina a menos que atente contra sus vidas

Se administran 2 tabletas por semana de cloroquina en embarazadas para evitar problemas eméticos pero se puede administrar la dosis corriente de 4 tabletas si no padece de trastornos gastrointestinales

En menores de 6 meses reciben 1/4 de pastilla los primeros 3 días, luego cada 21 días hasta los seis meses de edad, momento en que completará el esquema con primaquina.

Tomado de: Normas Técnicas para el Control de la Malaria. San José, Costa Rica, Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud, 1997, pág. 7

adquirida. El esquema preventivo está expuesto en la Cuadro 4.

La quimioprofilaxis para el *P. falciparum* resistente a la cloroquina³⁹ se realiza con mefloquina, aunque se han reportado casos resistentes a la misma y psicosis⁴⁰. Una alternativa es la doxiciclina, que además reduce la frecuencia de diarrea. Sus desventajas incluyen su administración diaria y las reacciones de fotosensibilidad y vaginitis. No se recomiendan para la quimioprofilaxis la pirimetamina/sulfadoxina y la amodiaquina por las reacciones de hipersensibilidad y la granulocitosis y hepatitis que producen respectivamente.

El desarrollo de la vacuna para la malaria, se han centrado en el parásito, su crecimiento y su reproducción^{43, 44}. Las tres etapas del parásito en el hombre son antigénicamente diferentes, por lo cual la vacuna debe incluir al menos tres antígenos del parásito (esporozoito, merozoito y gametocito)²⁸.

En el esporozoito se expresan tres moléculas: la proteína circumsporozoito^{45, 46}, la proteína anónima relacionada a tromboespondina⁴⁷ y la proteína rica en treonina y asparagina del esporozoito⁴⁸. Las dos primeras son necesarias en el proceso infectante del parásito y su multiplicación, haciéndolas candidatas al desarrollo de la vacuna⁴⁹.

La vacuna desarrollada por el científico colombiano Manuel Elkin Patarroyo, incluye cuatro moléculas aisladas del parásito y ha mostrado índices de eficacia que oscilan entre un 60% en Ecuador a un 35% en Brasil.

Control de Vectores

Las enfermedades transmitidas por vectores se han considerado dentro de los más importantes problemas de salud en el mundo, afectando por igual a los países desarrollados y a los que están en vías de desarrollo.

En algunos países, los programas de erradicación, han tenido efectos positivos, mientras que en otros, no son viables en un futuro cercano, debido a problemas técnicos, de resistencia fisiológica, de comportamiento de algunos vectores a los insecticidas químicos, al desconocimiento de las especies vectoras, y fundamentalmente, a que no siempre estos programas están entre las prioridades de los gobiernos, y por lo tanto no cuentan con el adecuado soporte económico.

Previamente a la selección de cualquier método, es necesario hacer una serie de análisis, ya que la lucha antivectorial no será posible sin información acerca de la biología y la ecología de los vectores, además de conocimiento de los factores socioeconómicos, culturales, estilo de vida y hábitos de la gente.

Para disminuir el vector anofelino; principalmente en áreas hiperendémicas, se han utilizado repelentes de insectos que contienen DEET (N, N' -dietil toluamida) y de mosquiteros y cortinas impregnados con insecticidas piretroides como la

Cuadro 4
Dosis única semanal para la profilaxis clínica de la infección malárica

Grupos de edad	Número de comprimidos	Mg./base
Menores de 6 meses	1/4	37.5
De 6 a 11 meses	1/2	75.0
De 1 a 2 años y 11 meses	1	150.0
De 3 a 6 años y 11 meses	1 1/2	225.0
De 7 a 11 años y 11 meses	2	300.0
De 12 a 14 años y 11 meses	3	450.0
De 15 o más años	4	600.0

Tomado de: Normas Técnicas para el Control de la Malaria. San José, Costa Rica, Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud, 1997, pág. 8

piretrina⁴¹. Esta técnica ha sido exitosa y su implementación se realizó posterior a la recomendación de no utilizar el DDT⁴².

Referencias

1. Protocolos de vigilancia epidemiológica. San José, Costa Rica, Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social, 1998.
2. Yang H M. Malaria transmission model for different levels of acquired immunity and temperature-dependent parameters (vector). *Rev Saúde Pública* 2000; 34:223-231.
3. Chandar V, Mehta S R, Sharma P D, Sarkar P K et al. *Falciparum malaria*. *Indian J Pediatr* 1989; 56:365-369
4. Croft A. Malaria: prevention in travellers. *BJM* 2000; 321:154-160.
5. WHO Expert Committee on Malaria: twentieth report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000.
6. Flessa S. Decision support for malaria-control programmes: a system dynamics model. *Health Care Manag Sci* 1999; 2:181-191.
7. Wickramasinghe S N, Abdalla S H. Blood and bone marrow changes in malaria. *Bailliere's Clinical Haematology* 2000; 13:277-299.
8. Sharma A, Mishra N C. Inhibition of a protein tyrosine kinase activity in *P. falciparum* by chloroquine. *Indian J Biochem Biophys* 1999; 36:299-304.
9. World Health Organization. Malaria: waiver by Uganda of taxes and tariffs on insecticide-treated nets. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75:233-240.
10. Graves P, Gelband H. Vaccines for preventing malaria review. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
11. World Health Organization. World malaria situation in 1994. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 69:309-314.
12. Plebanski M, Hill A V S. The immunology of malaria infection. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:437-441.
13. Nosten F, van Vugt M, Price R, Luxemburger C, Thway K L, Brockman A et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *P. falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet* 2000; 356:297-302.
14. Baird J K. Resurgent malaria at the millenium: control strategies in crisis. *Drugs* 2000; 59:719-743.
15. Hastings I M, D'Alessandro U. Modelling a predictable disaster: the rise and spread of drug-resistance malaria. *Parasitology Today* 2000; 16:340-347.
16. Kulkarni A V, Kasturi L, Amin A, Mashankar V. Therapy and drug resistance in malaria. *Indian J Pediatr* 2000; 67:33-35.

17. Normas Técnicas para el Control de la Malaria. San José, Costa Rica, Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud, 1997.
18. Memoria Anual 99. País sano con un sistema de salud avanzado. Ministerio de salud. San José, Costa Rica, 1999; 21-22.
19. Krudsood S, Wilairatana P, Mason D P, Treeprasertsuk S, Singhasivanon P, Looareesuwan S. Hidden *P. falciparum* infections. Southeast Asian J of Trop Med Public Health 1999; 30:623-624.
20. Cahill J D. Malaria with a positive "monospot" test. J R Soc Med 2000; 93:336.
21. Agarwal V K, Agarwal S, Pathak T. Splenic infarct in falciparum malaria. Indian Pediatr 1997; 34:1050-1051.
22. Krogstad D J. Malaria. En: Cecil, Tratado de medicina interna, México, Interamericana-McGraw Hill, 1994:2292-2296.
23. Gbadoé A D. À propos des céphalées dans le paludisme. Arch Pediatr 2000; 7:569.
24. Warrell D A, Looareesuwan S, Warrell M J, Kasemsarn P, Intaraprasert R, Bunnag D et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. N Eng J Med 1982; 306:31-39.
25. Looareesuwan S, Warrell D A, White N J, Sutharasamai P, Chanthavanich P, Sundaravej K et al. Do patients with cerebral malaria have cerebral oedema? A computed tomography study. Lancet 1983; 1:434-437.
26. Philips R E, Warrell D A, White N J, Looareesuwan S, Karbwang J. Intravenous quinidina for the treatment of severe falciparum malaria. Clinical and pharmacokinetic studies. N Eng J Med 1985; 12:1273-1278.
27. White N J, Looareesuwan S, Warrell D A, Warrell M J, Bunnag D, Harinasuta T. Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria. Am J Med 1982; 73:564-572.
28. Valecha N, Srivastava A, Sharma V P. Rational approach to the treatment of malaria. Natl Med J India 1994; 7:281-287.
29. Warrell D A. Cerebral malaria: clinical features, pathophysiology and treatment. Ann Trop Med Parasitol 1997; 91:875-884.
30. Duffy P E, Fried M. Malaria during pregnancy: parasites, antibodies and chondroitin sulphate A. Biochem Soc Trans 1999; 27:478-482.
31. McKenzie F E, Bossert W H. Mixed-species *Plasmodium* infections of humans. Am J Trop Med Hyg 1999; 61:367-374.
32. Vythilingam I, Nitiavathy K, Yi P, Hugo B, Singh B, Wirtz R A et al. A Highly sensitive, nested polymerase chain reaction based method using simple DNA extraction to detect malaria sporozoites in mosquitos. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30:631-635.
33. Delves C J, Goman M, Ridley R G et al. Identification of *Plasmodium falciparum* infected mosquitos using a probe containing repetitive DNA. Mol Biochem Parasitol 1989; 32:105-102.
34. Zabala F, Gwards R W, Collins F H, Nussenzweig R S, Nussenzweig V. Monoclonal antibodies to circumsporozoite proteins identify the species of malaria parasite in infected mosquitos. Nature 1982; 299:737-8.
35. Burkot T R, Williams J L, Schneider I. Identification of *Plasmodium falciparum* infected mosquitos by a double antibody enzyme-linked immunosorbent assay. Am J Trop Med Hyg 1984; 33:783-8.
36. Beier J C, Perkin P V, Wirtz R A, Whirtmire R E, Magumbi M, Hochmeyer M, Field W T. Evaluation of an enzymes linked immunosorbent assay (ELISA) for *Plasmodium falciparum* detection in anopheline mosquitos from Kenya. Am J Trop Med Hyg 1987; 17:2135-6.
37. Stephens J K, Phanart K, Rooney W, Barnish G. A comparison of three malaria diagnostic tests, under field conditions in northwest Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30:625-630.
38. Manson-Bahr P, Bell D R. Manson's Tropical Diseases. 19th edn. 1987; 26-29.
39. McIntosh H M, Olliaro P. Artemisinin derivates for treating severe malaria. Cochrane Database Syst Rev 2000.
40. McIntosh H M, Olliaro P. Artemisinin derivates for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Syst Rev 2000.
41. McIntosh H M. Chloroquine or amodiaquine combined with sulfadoxina-pyrimethamine for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Syst Rev 2000.
42. Drug Information Handbook. Pocket 1999-2000. Lacy CF, Armstrong L L, Goldman M P, Lance L L. Lexi-Comp, Inc 1999, USA.
43. Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile F et al. Treatment of multidrug-resistance *Plasmodium falciparum* malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. J Infect Dis 1994; 170:971-977.
44. Wernsdorfer W H. Epidemiology of drug resistance in malaria. Acta Tropica 1994; 56:143-56.
45. Pinn G. Malaria treatment in Queensland. Med J Aust 2000; 172: 620-621.
46. White N J. Drug resistance in malaria. Br Med Bull 1998; 54:703-715.
47. Hien T, White N J. Qinghaosu. Lancet 1993; 341:603-608.
48. Brewer T G, Peggins J O, Grate S J, Petras J M, Levine B S, Weina P J et al. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88:33-36.
49. Wongsrichanalai C, Thimasarn K, Sirichaisinthop J. Antimalarial drug combination policy: a caveat. Lancet 2000; 355:2245-2247.
50. White N J, Nosten F, Looareesuwan S et al. Averting a malaria disaster. Lancet 1999; 353:1965-1967.
51. Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. Cochrane Database Syst Rev 2000.
52. Snow R W, Craig M, Deichmann U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. Bull World Health Organ 1999; 77:624-640.
53. van Vugt M, White N J. The treatment of chloroquine-resistant malaria. Trop Doct 1999; 29:176-9.
54. Croft A M J, Garner P. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travelers. Cochrane Database Syst Rev 2000.
55. Coates C J. A mosquito transformed. Nature 2000; 405:900-901.
56. Birmingham K. Industry outlines its perspective on new third-world vaccine development. Nat Med 2000; 6:723-724
57. Dame J B, Williams J L, McCutchan T F, Weber J L, Wirtz R A, Hockmeyer W T et al. Structure of the gene encoding the immunodominant surface antigen on the sporozoite of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Science 1984; 225:593-599.
58. Enea V, Arnot D, Schmidt E C, Cochrane A, Gwadz R, Nussenzweig R S. Circumsporozoite gene of *Plasmodium cynomolgi*: cDNA cloning and expression of the repetitive circumsporozoite epitope. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:7520-7524.
59. Robson K J, May J R, Jennings M W, Harris T H, Marsh K, Newbold C I et al. A highly conserved amino-acid sequence in thrombospondin, properdin, and in proteins from sporozoites and blood stages of a human malaria parasite. Nature 1988; 335:79-82.
60. Fidock D A, Sallenave-Sales S, Sherwood J A, Gachihi G S, De Fatima Ferreira-Da-Cruz M, Thomas A W et al. Conservation of the *Plasmodium falciparum* sporozoite surface protein gene, STARP, in field isolates and distinct species of *Plasmodium*. Mol Biochem Parasitol 1994; 67:255-267.
61. Ménard R. The journey of the malaria sporozoite through its host: two parasite proteins lead the way. Microbes Infec 2000; 2:633-642.
62. Lengeler C. Insecticide treated bednets and curtains for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev 2000.
63. Roberts D R, Manguin S, Mouchet J. DDT house spraying and re-emerging malaria. Lancet 2000; 356:330-332.