

## INFLUENCIA DE LA PARASITEMIA SOBRE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA Y ANEMIA EN NIÑOS CON MALARIA POR *Plasmodium falciparum* NO COMPLICADA: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE TANZANIA

Melkzedek P. Mansi<sup>1a</sup>, Mambo Dickson T<sup>1b</sup>, Alfonso J. Rodríguez-Morales<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivos:** Analizar la importancia de la parasitemia, su relación con los valores de hemoglobina y anemia en niños internados con malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada, y su potencial uso como variable en la predicción de la hemoglobina y la anemia. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio clínico epidemiológico en el Hospital de Nzega, provincia de Tabora, Tanzania entre el 2001-2005, haciendo el diagnóstico con gota gruesa y extendido para investigar la presencia de hemoparásitos. **Resultados:** En el período de estudio fueron evaluados 165 pacientes con una edad media de 4,1 años (61,2% <5 años). La malaria se confirmó en 87,3% de ellos (100% por *P. falciparum*). La densidad parasitaria media fue de nueve parásitos por cada 200 glóbulos blancos (IC95% 6,69–11,24) y su Hb 8,4 ( $\pm 1,6$ g/dL) (82,42% con anemia). La edad y la parasitemia fueron predictores significativos de la anemia ( $F=13,622$ ;  $p<0,001$ ), teniendo mayor importancia la parasitemia ( $p=0,001$ ) que la edad ( $p=0,014$ ). **Conclusión:** El nivel de parasitemia de *P. falciparum* se asocia significativamente con menores niveles de hemoglobina en niños.

**Palabras Clave:** Malaria; *Plasmodium falciparum*; Parasitemia; Anemia; Tanzania (fuente: DeCS BIREME).

## INFLUENCE OF PARASITEMIA ON ANEMIA AND HEMOGLOBIN VALUES IN CHILDREN WITH UNCOMPLICATED *Plasmodium falciparum* MALARIA: EXPERIENCE OF A HOSPITAL FROM TANZANIA

### ABSTRACT

**Objectives:** In this work parasitemia importance, relation with hemoglobin values and anemia in hospitalized children with uncomplicated falciparum malaria, and its potential use as prediction variable for anemia and hemoglobin values are analyzed. **Materials and methods:** A clinical study of malaria at Nzega Hospital, Tabora province, Tanzania between 2001-2005, performing thick and thin smears to evaluate hemoparasites was made. **Results:** In the study period 165 patients were evaluated, mean age of 4,1 y-old (61,2% <5 y-old). Malaria was confirmed in 87,3% (100% due to *P. falciparum*). Mean parasitemia was 9 parasites/200 white blood cells (95%CI 6,69-11,24) and Hb 8,4 ( $\pm 1,6$  g/dL) (82,42% with anemia). Age and parasitemia were significant predictors of anemia ( $F=13,622$ ;  $p<0,001$ ), being most important the parasitemia ( $p=0,001$ ) than age ( $p=0,014$ ). **Conclusion:** Parasitemia level of *P.falciparum* it is significantly associate with smaller levels of hemoglobin in children.

**Key Words:** Malaria, *Plasmodium falciparum*, Parasitemia, Anemia; Tanzania (source: DeCS BIREME).

<sup>1</sup> Hospital Distrital de Nzega. Tabora, Tanzania.

<sup>2</sup> Instituto Experimental José Witremundo Torrealba, Universidad de Los Andes. Trujillo, Venezuela.

<sup>a</sup> Médico.

<sup>b</sup> Biólogo.

**INTRODUCCIÓN**

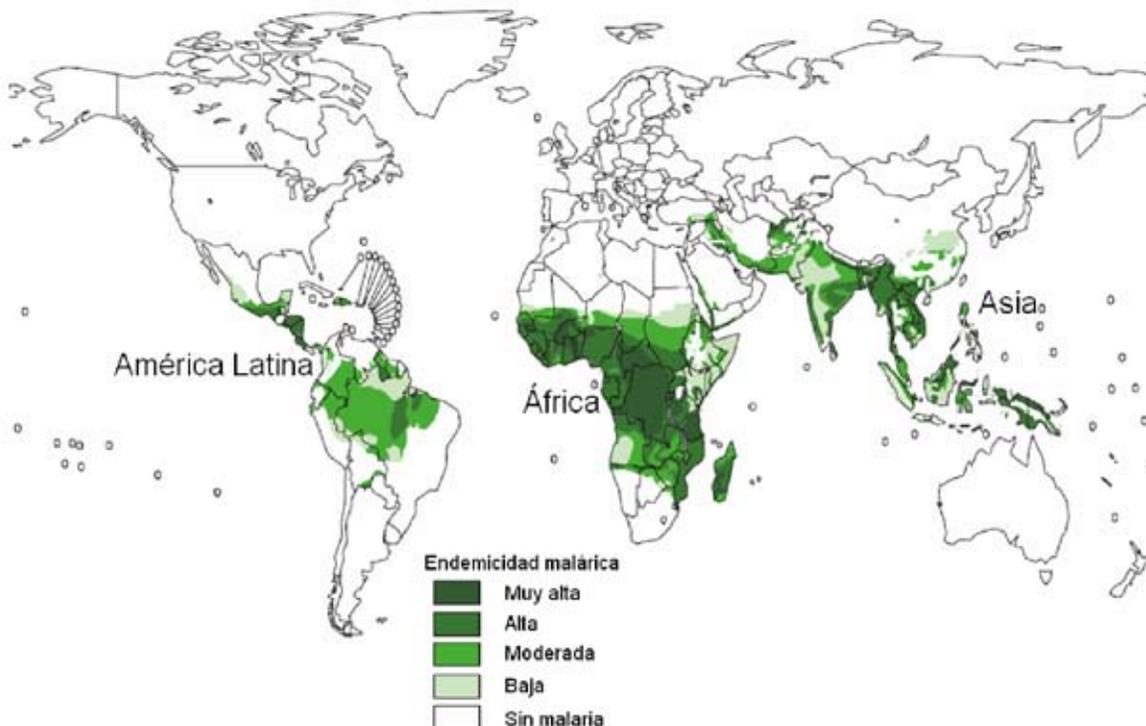
La malaria es una causa importante de muerte y enfermedad en niños y adultos en países tropicales<sup>1</sup>. En conjunto con el VIH/SIDA y la tuberculosis, representan el mayor número de muertes acumuladas anualmente por enfermedades infecciosas, en promedio cinco millones de muertes<sup>2</sup>. La malaria es la más focalizada de las tres, ya que se limita a las zonas tropicales del globo, en Asia, América Latina y África (Figura 1), donde afecta principalmente a las poblaciones más pobres y desposeídas que viven en zonas sin los apropiados servicios sanitarios, en el medio rural (Figura 2), representando constantemente un obstáculo para la salud, el bienestar y el desarrollo de dichas poblaciones<sup>3</sup>.

Para fines del año 2004 existían 3200 millones de personas viviendo en zonas de riesgo para la transmisión de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* (especies causales de la enfermedad) en 107 países y territorios del planeta<sup>4</sup>. Se estima que cada año se producen entre 350 y 500 millones de episodios de malaria, la mayoría causados por *P. falciparum* y por *P. vivax*. La malaria por *P. falciparum* causa más de un millón de defunciones por año y contribuye indirectamente a muchas otras defunciones,

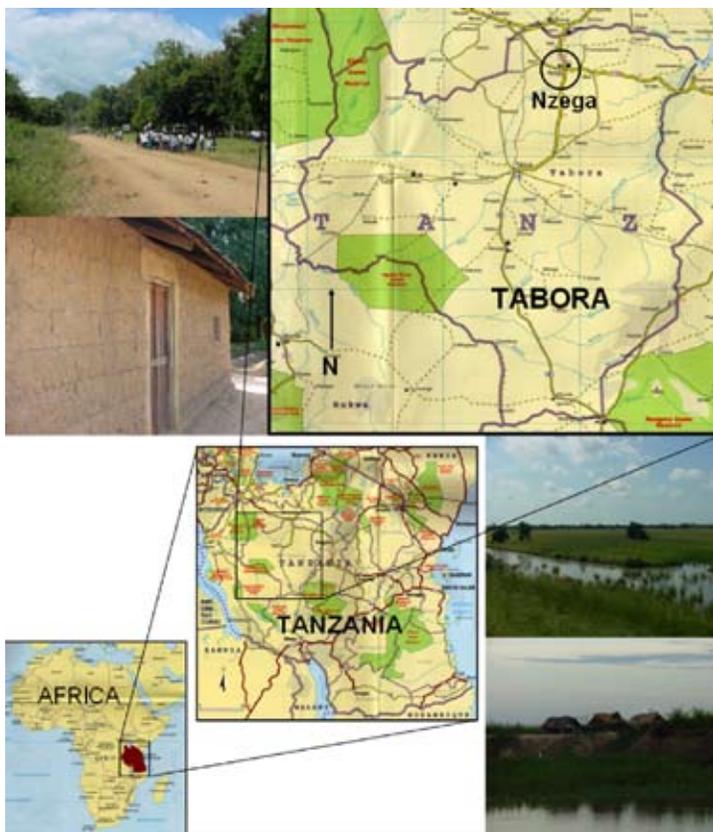
principalmente de niños menores de cinco años, por sinergia con otras infecciones y enfermedades<sup>4</sup>.

En el África del Este, Tanzania, es uno de los países afectados por la carga de la malaria (Figura 2)<sup>5</sup>. Este país tiene una población total de 38 329 000 habitantes (2004), con un producto interno bruto (PIB) por habitante de 732 dólares americanos (US\$) (el de Perú para la misma fecha es de 5 671 US\$) (2004). En dicho país africano la esperanza de vida al nacer en hombres y mujeres es de tan sólo 47 y 49 años, respectivamente (en Perú es de 69 y 73 años), con una tasa de mortalidad infantil por sexo de 134 y 117 muertes por cada 1000 habitantes (en Perú es de 31 y 27, respectivamente)<sup>6</sup>. En lo referente a malaria, para el año 2003 se reportaron en Tanzania 10 712 526 casos, lo cual representó una incidencia parasitaria anual (IPA) de 289,71 casos por cada 1000 habitantes, con un total de 14 156 muertes por malaria<sup>4,7-9</sup>, siendo endémico >75% del territorio nacional.

En el presente trabajo se analiza la importancia de la parasitemia, su relación con los valores de hemoglobina y anemia en niños con malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada en internados en el Hospital de Nzega, Provincia de Tabora, Tanzania (Figura 2), en un período de cinco años, y su potencial uso como variable en la predicción de la hemoglobina y la anemia.



**Figura 1.** Mapa del Mundo destacando las zonas endémicas de malaria<sup>4</sup>.



**Figura 2.** Posición relativa de Tanzania, África, y del lugar de estudio, Nzega, Provincia de Tabora<sup>5</sup>.

Fotografías mostrando el aspecto general de las condiciones de vida de las poblaciones rurales típicas de Tanzania, endémicas para malaria y otras enfermedades tropicales.

(Fotos tomadas por A. J. Rodríguez Morales)

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente fue un estudio clínico-epidemiológico en niños ( $\leq 12$  años) ingresados en el Hospital de Nzega, provincia de Tabora, Tanzania, en el período 2001-2005 (Figura 2), de carácter retrospectivo, en el cual los casos fueron contados como sujetos (no como episodios de enfermedad). Los criterios de inclusión fueron limitados a la disponibilidad de la información clínico-epidemiológica: variables demográficas (edad, sexo), diagnóstico clínico (malaria no complicada), diagnóstico microscópico, especie de *Plasmodium* identificada, carga parasitaria, hemoglobina, tratamiento y evolución clínica. Así, todos los pacientes ingresados en el período de estudio, de los cuales se dispusiese de dicha información, eran incluidos en el estudio.

Todos los pacientes ingresados en el período de estudio con sospecha clínica de malaria fueron investigados. Se les realizó una evaluación clínica, epidemiológica y laboratorial (hematología, gota gruesa y extendido) para investigar la presencia de hemoparásitos. Las láminas (teñidas con Giemsa) fueron analizadas por un microscopista especializado en malaria, con el fin de identificar la presencia de *Plasmodium falciparum*,

*P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* (formas asexuales) y la carga parasitaria, expresada como parásitos por cada 200 glóbulos blancos (p/200 GB). Para dar una lámina como negativa se examinaron al menos 200 campos en el microscopio con 1000X (usando aceite de inmersión).

La anemia se definió de acuerdo con la siguiente estratificación por grupos etarios: a)  $< 2$  años: Hb  $< 10,5$  g/dL; b) 2-6 años:  $< 11,5$  g/dL; c) 6-12 años:  $< 11,5$  g/dL.

Los datos fueron tabulados en Excel para XP® y analizados con el paquete estadístico SPSS v.10.0 ®. Para las comparaciones, las pruebas de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y *t* de Student, fueron aplicadas con un nivel de confianza de 95%, siendo una *p* significativa  $< 0,05$ . Para determinar la relación estadística de las variables edad, hemoglobina y parasitemia, se realizaron regresiones lineales simples y múltiples (ANOVA), determinando la pendiente de la curva y los valores de *F* y *r*<sup>2</sup>.

En este trabajo sólo se consideraron pacientes ingresados con malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud<sup>10</sup>.

## RESULTADOS

En el período de estudio fueron evaluados 165 pacientes con sospecha de malaria. De dicho total, 58,8% correspondieron al sexo masculino y 41,2% al sexo femenino. La edad media de los pacientes fue 4,1 años ( $\pm 4,3$ ) (rango 1 mes – 12 años), siendo 61,2% de ellos menores de cinco años y 49,1% menores de un año, en la Figura 3 se muestra la distribución por grupos etarios.

Del total de pacientes evaluados, en 144 (87,3%) se confirmó microscópicamente el diagnóstico de malaria, correspondiendo en 100% a *Plasmodium falciparum*.

En aquellos pacientes donde se descartó malaria como diagnóstico (21/165), se encontró un caso de anemia drepanocítica (4,8%). En cuanto a la comorbilidad de aquellos en los cuales se confirmó malaria, ésta fue: anquilostomiasis (2,8%), infección urinaria (0,7%) y anemia drepanocítica (0,7%). El resto correspondió a síndrome febril.

En aquellos pacientes con malaria confirmada, la parasitemia media fue de nueve parásitos por cada 200 glóbulos blancos (rango 1 - 86, IC95% 6,69 - 11,24).

En el total de pacientes, la hemoglobina (Hb) media fue de 8,4 g/dL ( $\pm 1,6$ , rango 4,20 - 12,20 g/dL), presentándose la anemia en 82,42% de los pacientes (26,67% presentó Hb <8,0 g/dL, y un paciente, 0,61%, presentó anemia grave, Hb <5,0 g/dL). En aquellos pacientes con malaria confirmada, la Hb fue significativamente menor, 8,23 ( $\pm 1,61$  g/dL), en comparación con aquellos pacientes sin malaria, 9,34 ( $\pm 1,33$  g/dL) ( $t=2,98$ ;  $p=0,003$ ), observándose relación con la edad y la parasitemia (Figura 3).

Al analizar en general, la relación entre la edad y la Hb, se encontró que ésta última era menor en aquellos pacientes de menor edad ( $p<0,001$ ) (Figura 4A), siendo dicha relación aun más importante en aquellos pacientes con malaria ( $p<0,001$ ) (Figura 4B) que en aquellos sin malaria ( $p=0,387$ ) (Figura 4C). Por otra parte la relación entre la edad y la parasitemia de aquellos que estaban infectados mostró que existe una relación inversamente proporcional entre ambas variables, las mayores parasitemias observadas fueron en aquellos de menor edad ( $p<0,001$ ) (Figura 4D). Tanto la edad como la parasitemia, fueron contribuyentes a la anemia de los pacientes, aquellos pacientes con más anemia (menores valores de hemoglobina), fueron aquellos con menores edades y mayores valores de parasitemia.

La hemoglobina fue significativamente dependiente de la parasitemia, a mayores parasitemias menores valores de hemoglobina ( $y = -1,7727\text{Ln}(x) + 9,0821$ ;  $r^2 = 0,1349$ ;  $F=20,127$ ,  $p<0,001$ ) ( $Hb = -1,7727\text{Ln}(\text{parasitemia}) + 9,0821$ ) (Figura 4E). En el ANOVA, la edad y la parasitemia fueron variables predictoras significativas de la hemoglobina ( $F=13,622$ ;  $p<0,001$ ), teniendo mayor importancia la parasitemia (coeficiente  $\beta$  estandarizado de 0,313,  $p=0,001$ ) que la edad (coeficientes  $\beta$  estandarizados de 0,222,  $p=0,014$ ) en la dependencia de los valores de hemoglobina (Figura 4F).

Los pacientes fueron exitosamente tratados con la pauta nacional de manejo terapéutico de pacientes con malaria por *P. falciparum* no complicada, con artemeter (20mg) y lumefantrina (120mg) por tres días (Coartem® 20/120) (una tableta a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas para aquellos pacientes de 5-14 kg, dos tabletas a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas para 15-24 kg, y tres tabletas a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h para 25-34 kg)<sup>1</sup>. No se observaron complicaciones o muertes entre los pacientes de este estudio.

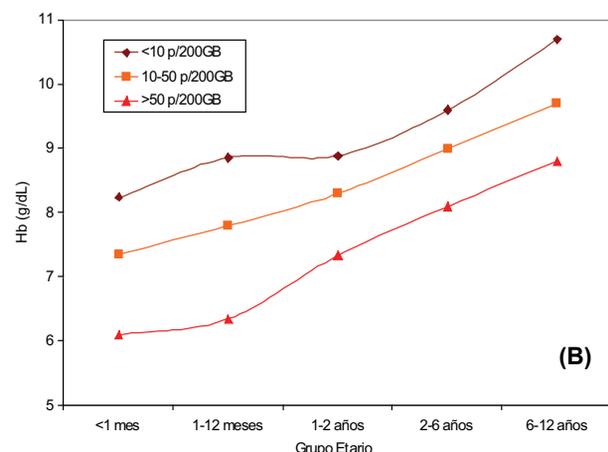
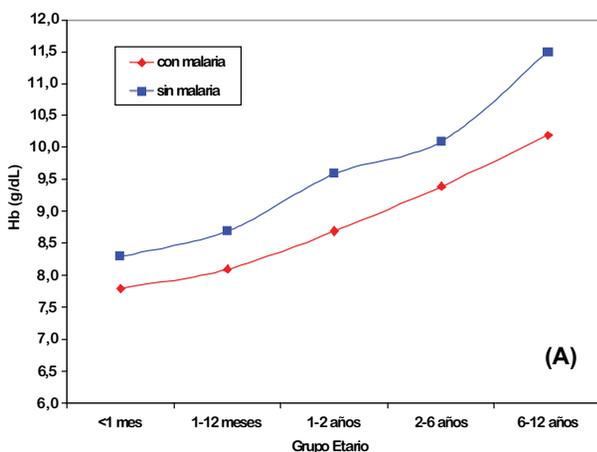
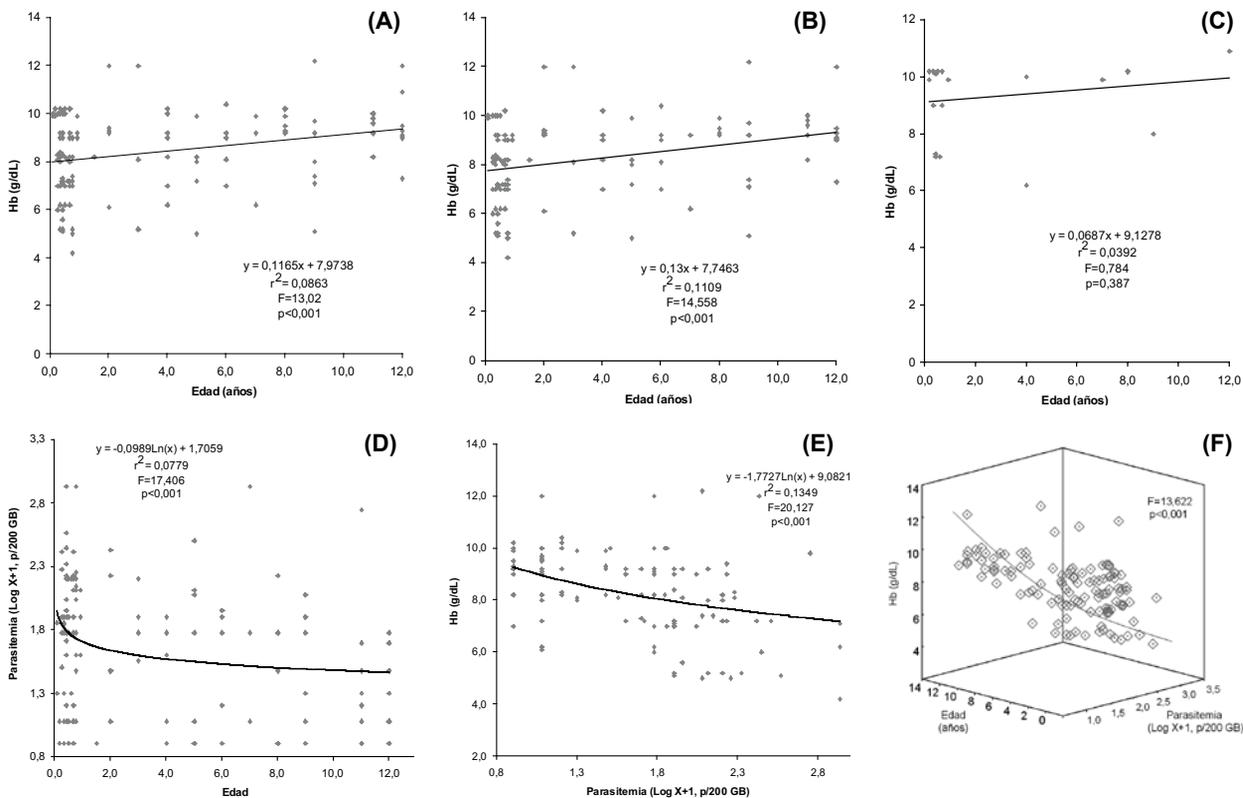


Figura 3. Comparación de los niveles medios de hemoglobina de acuerdo a la infección (A) y a la parasitemia (B).



**Figura 4.** Relaciones entre: (A) la edad y la Hb en general; (B) la edad y la Hb en pacientes con malaria; (C) la edad y la Hb en pacientes sin malaria; (D) la edad y la parasitemia en pacientes con malaria; (E) la parasitemia y la Hb en pacientes con malaria; (F) la edad, la parasitemia y la Hb en pacientes con malaria.

## DISCUSIÓN

La malaria sigue representando un reto para los profesionales de la salud pública a nivel mundial, dada la gran carga de morbilidad y mortalidad que ella implica en los países donde es endémica<sup>4</sup>, razones por las cuales la vigilancia y la investigación activas deben intensificarse. Como se ha introducido, Tanzania es un país con una considerable morbilidad por malaria, fundamentalmente debida a *Plasmodium falciparum*.

En África subsahariana (en donde se incluye a Tanzania) se registra 60% de todos los casos de malaria del mundo, 75% de los casos de *P. falciparum* y más de 80% de las defunciones por la enfermedad (Figura 1). *P. falciparum* provoca la gran mayoría de las infecciones en esta región y alrededor de 18% de defunciones de niños menores de cinco años. La malaria también es una causa importante de anemia infantil y de mujeres embarazadas, bajo peso al nacer, partos prematuros y mortalidad infantil<sup>11-14</sup>. En los países endémicos de África, la malaria representa un 25-35% de las consultas ambulatorias, 20-45% de los ingresos en hospitales y 15-35% de las defunciones en hospitales, lo que supone

una carga muy importante para sistemas de atención de salud que ya son frágiles (Figura 2)<sup>4</sup>. En la carga y en la patogenia de la enfermedad, existen muchos elementos que aún deben ser estudiados y reexaminados en diferentes contextos geográficos y epidemiológicos (Figura 2), como por ejemplo el papel de la parasitemia en la anemia.

Hasta hace poco tiempo la importancia relativa de la parasitemia en la malaria no complicada, por *Plasmodium falciparum*, no se entendía claramente<sup>15</sup>, pero datos recientes han confirmado, particularmente en niños, que la parasitemia se asocia significativamente con menores niveles de hemoglobina<sup>15</sup>, tal como se observó en nuestro estudio. Con mayores cargas parasitarias se observan menores niveles de hemoglobina y mayores frecuencias relativas y absolutas de anemia. Aun cuando los hallazgos de este y otros estudios son limitados, particularmente por el carácter retrospectivo que no permitió incluir en el ajuste y modelaje la influencia de otros factores como el estado nutricional, consumo de hierro, parasitosis intestinales, antecedente de lactancia (en menores de un año), entre otros. Otra limitación que debe mencionarse es que nuestro

estudio estuvo restringido a aquellos casos (detección pasiva) de malaria que requerían hospitalización, aun cuando no eran casos graves, razón por la cual el número de pacientes evaluados en el presente estudio no es muy grande. Adicionalmente, Nzega es una pequeña localidad, por lo cual esto se relaciona con el relativo bajo número de ingresos al hospital, así como probablemente por una pronta consulta de pacientes con síndrome febril, evitando que los casos de malaria requieran hospitalización.

En la zona de Nzega, provincia de Tabora, existen pocos estudios previos sobre malaria y otras enfermedades tropicales. En la literatura internacional sólo existe un trabajo previo realizado en la provincia de Tabora, que data del año 1973 evaluando el estado nutricional y de salud de la población infantil en la región<sup>16</sup>.

En una investigación realizada en Fukayosi, cerca de Bagamoyo, en la costa de Tanzania, en la evaluación de 211 niños, se encontró que aquellos que presentaban altas parasitemias tenían menores niveles de hemoglobina<sup>17</sup>. En dicho estudio la diferencia entre la hemoglobina en pacientes con y sin malaria era de 8,3 g/dL a 9,7 g/dL, mientras que en el presente trabajo fue de 8,2 g/dL a 9,3 g/dL. Otros trabajos han reportado cifras similares<sup>18-20</sup>. Actualmente se está trabajando en el desarrollo de modelos matemáticos que puedan permitir entender la relación entre la prevalencia de la malaria y la anemia, particularmente en niños<sup>20-23</sup>.

En nuestro estudio la gran mayoría de los ingresados con sospecha de malaria eran casos confirmados microscópicamente. En ellos, la carga impuesta por la anemia, fundamentalmente por la malaria (pero también por otras causas), alcanza más de 80%. Al evitar la malaria se puede reducir dicha cifra significativamente, de acuerdo con los resultados observados, especialmente en aquellos más pequeños donde se observó más anemia y mayores cargas parasitarias. En nuestro estudio, estos pacientes presentaban malaria no complicada, pero es de esperar que si estos casos hubiesen sido malaria grave o complicada el impacto de parasitemias más elevadas hubiese sido mayor en la anemia, tal como se relaciona en los criterios de malaria grave donde se observan las denominadas hiperparasitemias y anemias graves (Hb menor de 5 g/dL)<sup>10</sup>.

Estos datos reafirman la importancia de incrementar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad en zonas endémicas, realizar no sólo un diagnóstico pasivo, sino activo, y proveer un tratamiento apropiado, por ejemplo usando la terapia combinada con artemisinina (ACT, *Artemisinin-derivates Combination Therapy*). En

Tanzania, sólo 9% de los niños con malaria recibe el tratamiento adecuado, en las dosis correcta y ajustado a los síntomas presentados por el paciente<sup>24,25</sup>.

Probablemente la mayor disponibilidad de la ACT, tratamiento nuevo y muy efectivo contra *P. falciparum*, mejorará los resultados del manejo terapéutico de la malaria en los próximos años. A finales de 2004, 25 países africanos habían modificado su política farmacéutica para introducir las ACT, y 23 países habían adoptado y empezado a implementar la estrategia recomendada por la iniciativa "Hacer Retroceder la Malaria" (RBM, *Roll Back Malaria*) para tratar en el hogar la malaria de niños menores de cinco años (educación y formación de las madres, y suministro de paquetes de medicamentos eficaces) a fin de tratar con rapidez la malaria de la población más expuesta a un riesgo de enfermedad grave<sup>4</sup>.

Desafortunadamente, todavía no se cuenta con una vacuna efectiva para la malaria, lo cual se debe en parte a la complejidad del ciclo de vida del parásito. Este atraviesa varias etapas de desarrollo en el huésped vertebrado (esporozoitos, etapas asexuales exoeritocíticas e intraeritocíticas y gametocitos) y otras más en el invertebrado (gametos, cigoto, oocisto, oocineto y esporozoito), cada etapa expresa proteínas específicas, por lo que su estudio se vuelve complejo<sup>26,27</sup>. Por estas razones las estrategias de prevención contra la enfermedad son fundamentales. En este sentido, el número de mosquiteros impregnados con insecticidas (MII) distribuidos, se ha multiplicado por diez en los últimos tres años en más de 14 países de África. La distribución de MII subsidiados o gratuitos ha sido una medida eficaz para extender la cobertura de las poblaciones más vulnerables. Muchas veces se integra en los servicios de atención prenatal o de inmunización infantil, o en campañas nacionales de inmunización infantil. Las encuestas realizadas entre 1999 y 2001 indican que sólo 3% de los niños menores de cinco años se protegen con MII (entre un 0,1% y un 63% en 34 países). Sin embargo, los datos indican que la situación mejora rápidamente. Los estudios realizados en 2002–2004 indican un aumento sustancial en la cobertura de MII para niños menores de cinco años en países como Eritrea (63%) y Malawi (36%). En determinadas regiones de Senegal, la proporción de familias que poseen MII ha aumentado de 11% en 2000 a 41% en 2004. No hay todavía evaluaciones extensas y actualizadas de la cobertura de MII para la mayoría de los demás países de la región y de otras regiones<sup>4</sup>.

En otras regiones del mundo, como en Asia y en América Latina, la malaria impone una relativa menor carga de

morbilidad, y la etiología es principalmente debida a *Plasmodium vivax*, que aunque no alcanza comúnmente a producir la gravedad que *P. falciparum* puede causar, en ocasiones puede complicar el cuadro clínico del paciente produciendo diversas manifestaciones de reciente incremento en la literatura médica (síndrome de distress respiratorio, compromiso del SNC, trombocitopenia grave, anemia grave, leucopenia, entre otras)<sup>11-13,28-32</sup>, pero continúa siendo una enfermedad descuidada en términos de la atención necesaria por el mundo y por la sociedad<sup>3,33</sup>. Por estas razones, tanto en zonas endémicas como en zonas no endémicas, es importante para el médico, estar atento sobre la posibilidad de presentación de casos importados<sup>13,34-37</sup>, que con la actual globalización y mayor movilización pueden hacer que estos individuos sean evaluados en cualquier hospital ubicado en una zona no endémica para malaria.

Finalmente, en todo caso diagnosticado con malaria debe tenerse presente la importancia de la parasitemia y su cuantificación, ya que ésta determina en gran parte los valores de hemoglobina y anemia en el paciente infectado con *P. falciparum*, además de servir como un indicador de la eficacia terapéutica de las drogas antimaláricas empleadas.

## AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Suizo de Medicina Tropical y al Gobierno Suizo por *scholarships* otorgados a M. P. Mansi y a A. J. Rodríguez Morales para el Curso de Postgrado *Clinical Priorities in Tropical Countries*, Swiss Tropical Institute (Universidad de Basilea), junio 2006, Tanzania, África del Este.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **World Health Organization.** Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: WHO; 2006. p. 1-4. WHO/HTM/MAL/2006.
2. **World Health Organization.** Communicable diseases 2002: Global defence against the infectious disease threat Geneva: WHO; 2003. p. 6-11.
3. **Franco-Paredes CE, Jones D, Rodríguez-Morales AJ, Santos-Preciado JI.** Commentary: Improving the health of neglected populations in Latin America. BMC Public Health 2007; 7: 11.
4. **WHO/UNICEF.** World Malaria Report 2005. Geneva: World Health Organization; 2005. p. 1-89, 213-79.
5. **Mercer G.** Tanzania. Köln, Alemania: Edit. Könnemann. 1999. p. 4-23.
6. **Organización Mundial de la Salud.** El Informe sobre la salud en el mundo 2006 - Colaboremos por la salud. Ginebra: OMS; 2006.
7. **Snow RW, Craig MH, Deichmann U, le Sueur D.** A preliminary continental risk map for malaria mortality among African children. Parasitol Today 1999; 15(3): 99-104.
8. **Craig MH, Snow RW, le Sueur D.** A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. Parasitol Today 1999; 15(3): 105-11.
9. **Omumbo JA, Hay SI, Snow RW, Tatem AJ, Rogers DJ.** Modelling malaria risk in East Africa at high-spatial resolution. Trop Med Int Health 2005; 10(6): 557-66.
10. **WHO.** Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94(Suppl 1):S1-90.
11. **Rodríguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M.** Anemia and thrombocytopenia in children with *Plasmodium vivax* malaria. J Trop Pediatr 2006; 52(1): 49-51.
12. **Rodríguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, et al.** Pregnancy outcomes associated with *Plasmodium vivax* malaria in northeastern Venezuela. Am J Trop Med Hyg 2006; 74(5): 755-57.
13. **Rodríguez-Morales AJ, Arria M, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, et al.** Outcomes of imported malaria during pregnancy within Venezuelan states: implications for travel advice. J Travel Med 2007; 14(1): 67-71.
14. **Menendez C, D'Alessandro U, Ter Kuile FO.** Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. Lancet Infect Dis 2007; 7(2): 126-35.
15. **McElroy PD, ter Kuile FO, Lal AA, Bioland PB, Hawley WA, Oloo AJ, et al.** Effect of *Plasmodium falciparum* parasitemia density on hemoglobin concentrations among full-term, normal birth weight children in western Kenya, IV. The Asembo Bay Cohort Project. Am J Trop Med Hyg 2000; 62(4): 504-12.
16. **Maletnlema TN, Marealle AL.** The health and nutritional status of children in Tabora region, Tanzania. J Trop Pediatr Environ Child Health 1973; 19(1): 14-18.
17. **Ekvall H, Premji Z, Bennett S, Bjorkman A.** Hemoglobin concentration in children in a malaria holoendemic area is determined by cumulated *Plasmodium falciparum* parasite densities. Am J Trop Med Hyg 2001; 64(1-2): 58-66.
18. **Orago AS, Wattimah DN, Aloka PL, Gitau CW, Orago MA, Onyango TG.** An analysis of haematological parameters in patients and individual residents of a *Plasmodium falciparum* malaria holoendemic area of western Kenya. Microbios 2001; 106(Suppl 2):117-32.
19. **Nacher M, Singhasivanon P, Silachamroon U, Treeprasertsuk S, Tosukhowong T, Vannaphan S, et al.** Decreased hemoglobin concentrations, hyperparasitemia, and severe malaria are associated with increased *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage. J Parasitol 2002; 88(1): 97-101.
20. **Kumar S, Kothari S, Karnad DR.** Predicting the reduction of parasitaemia following exchange transfusion in severe

- Plasmodium falciparum* malaria: comparison of two mathematical formulae. Ann Trop Med Parasitol 2003; 97(5): 489-92.
21. **Eteng MU.** Effect of *Plasmodium falciparum* parasitaemia on some haematological parameters in adolescent and adult Nigerian HbAA and HbAS blood genotypes. Cent Afr J Med 2002; 48(11-12): 129-32.
  22. **Ong'echa JM, Keller CC, Were T, Ouma C, Otieno RO, Landis-Lewis Z, et al.** Parasitemia, anemia, and malarial anemia in infants and young children in a rural holoendemic *Plasmodium falciparum* transmission area. Am J Trop Med Hyg 2006; 74(3): 376-85.
  23. **Carneiro IA, Smith T, Lusingu JP, Malima R, Utzinger J, Drakeley CJ.** Modeling the relationship between the population prevalence of *Plasmodium falciparum* malaria and anemia. Am J Trop Med Hyg 2006; 75(2 Suppl): 82-89.
  24. **Hetzel MW, Msechu JJ, Goodman C, Lengeler C, Obrist B, Kachur SP, et al.** Decreased availability of antimalarials in the private sector following the policy change from chloroquine to sulphadoxine-pyrimethamine in the Kilombero Valley, Tanzania. Malar J 2006; 5: 109.
  25. **Marchant T, Schellenberg JA, Nathan R, Abdulla S, Mukasa O, Mshinda H, et al.** Anaemia in pregnancy and infant mortality in Tanzania. Trop Med Int Health 2004; 9(2): 262-66.
  26. **Lobo CA, Kumar N.** Sexual differentiation and development in the malaria parasite. Parasitol Today 1998; 14(4): 146-50.
  27. **Contreras-Ochoa C, Ramsey JM.** Gametocitos de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*: etapas relegadas en el desarrollo de vacunas. Salud Publica Mex 2004; 46(1): 64-70.
  28. **Rodriguez-Morales AJ, Benitez JA, Franco-Paredes C.** Acute respiratory distress syndrome in *Plasmodium vivax* malaria in traveler returning from Venezuela. J Travel Med 2006; 13(5):325-326, 391.
  29. **Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A.** *Plasmodium vivax* malaria. Emerg Infect Dis 2005; 11(1): 132-34.
  30. **Rodriguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, et al.** Occurrence of thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria. Clin Infect Dis 2005; 41(1):130-31.
  31. **Rodriguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, et al.** Is anemia in *Plasmodium vivax* malaria more frequent and severe than in *Plasmodium falciparum*? Am J Med 2006; 119(11): e9-10.
  32. **Rodriguez-Morales AJ, Sanchez E, Arria M, Vargas M, Piccolo C, Colina R, et al.** White blood cell counts in *Plasmodium vivax* malaria. J Infect Dis 2005; 192(9):1675-6.
  33. **Holveck JC, Ehrenberg JP, Ault SK, Rojas R, Vasquez J, Cerqueira MT, et al.** Prevention, control, and elimination of neglected diseases in the Americas: Pathways to integrated, inter-programmatic, inter-sectoral action for health and development. BMC Public Health 2007; 7: 6.
  34. **Rodriguez-Morales AJ, Delgado L, Martinez N, Franco-Paredes C.** Impact of imported malaria on the burden of disease in northeastern Venezuela. J Travel Med 2006; 13(1): 15-20.
  35. **Franco-Paredes C, Santos-Preciado JI.** Problem pathogens: prevention of malaria in travellers. Lancet Infect Dis 2006; 6(3): 139-49.
  36. **Behrens RH, Bisoffi Z, Bjorkman A, Gascon J, Hatz C, Jelinek T, et al.** Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Subcontinent. Malar J 2006; 5: 7.
  37. **Sánchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, Blanco JJ, et al.** Malaria por *Plasmodium vivax* en adultos hospitalizados en Carúpano, Sucre, 2000-2002. Salus Militiae 2004; 29(1-2): 55-61.
- 
- Correspondencia:** Alfonso J. Rodríguez Morales.  
C.R.Los Angeles, T-2, 10-2. Sec.Pque.Cigarral, Urb.La Boyera. Caracas 1083, Venezuela.  
Teléfono: +58-416-826-94-82. Fax: +58-212-442-97-90.  
Correo electrónico: [alfonsorm@ula.ve](mailto:alfonsorm@ula.ve)