

MALARIA INDUCIDA POR TRANSFUSIÓN DE SANGRE: DOS CASOS A PARTIR DE DONANTE ASINTOMÁTICO.

BLOOD TRANSFUSION INDUCED MALARIA : TWO CASES FROM ASYMPTOMATIC DONOR.

Marco Marruffo G.^{1,2}; Milady Guevara³; Angelina Dócimo C.^{4,5}

ABSTRACT

Malaria in Venezuela is endemic in some states (Bolívar, Amazonas, Sucre, Delta Amacuro, Monagas and Zulia), Bolívar generates 95% of the cases, which affects the national health profile, by a large number of individuals that transit this region, and increase the risk of exposure to infection and disease in their places of origin. Many infected people manage low parasitemias without a clinic, others do not complete treatment, for this reason, they become a source of infection by donating blood, which determines transfusion-induced malaria. Venezuelan health legislation does not include mandatory tests to study malaria in donors, who are discarded when they have suffered malaria or traveled to endemic areas. Two female patients of the Barinas state are reported with malaria induced by transfusion of blood infected with *Plasmodium vivax* without a history of transfusion or travel to endemic areas, the thick and thin blood smears confirmed the diagnosis. When analyzing the medical records of the patients, the source of the infected blood was identified, this corresponded to a man from Barinas, a mining worker, who donated blood and denied having suffered malaria and traveling to endemic areas. In the course of the investigation, his home was visited, but he was not found, his relatives reported that he was working in a gold mine in Bolívar state and got malaria treatment in 2011. These cases suggest the need to review the selection criteria for donors and define strategies to prevent possible cases of transfusion-induced malaria.

KEY WORDS: malaria, blood transfusion, *Plasmodium vivax*, globular concentrated.

RESUMEN

En Venezuela la malaria es endémica principalmente en los estados Amazonas, Sucre, Delta Amacuro, Monagas, Zulia y Bolívar. En este último se genera 95% de los casos, que afectan el perfil sanitario nacional, debido al tránsito de individuos por la región incrementando el riesgo de exposición a la infección y a la enfermedad hacia sus lugares de procedencia. Muchos infectados manejan bajas parasitemias sin clínica, otros no completan tratamiento, convirtiéndose en fuente de infección al donar sangre, lo que determina malaria inducida por transfusión. La legislación sanitaria venezolana no contempla para esta patología, análisis obligatorios en donantes, quienes son descartados cuando han padecido la infección o han viajado a zonas endémicas. En este estudio, se reportan dos pacientes del género femenino del estado Barinas con malaria inducida por transfusión de sangre infectada con *Plasmodium vivax* sin antecedentes de transfusión o viajes a zonas endémicas cuyo diagnóstico fue confirmado mediante exámenes de gota gruesa y extendido. En el análisis de sus historias clínicas, se identificó que la fuente de sangre infectada correspondió a un donante de Barinas, de oficio minero, que negó haber padecido malaria y haber viajado a zonas endémicas. No obstante, durante la investigación, al visitar su hogar se encontró ausente y sus familiares informaron que laboraba en una mina de oro del estado Bolívar y que había cumplido tratamiento para malaria en 2011. Estos casos sugieren la necesidad de revisar los criterios de selección de donantes y definir estrategias para prevenir malaria inducida por transfusión.

PALABRAS CLAVE: malaria, transfusión de sangre, *Plasmodium vivax*, concentrado globular.

INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo, enfermedad infecciosa potencialmente mortal, es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), constituye un grave problema de salud pública que generó en 87 países durante el año 2017, aproximadamente 219 millones de casos y 435.000 muertes²; se transmite por la picadura del mosquito hembra del género *Anopheles* infectada con *Plasmodium*⁴. Las cinco especies de *Plasmodium*

Recibido: 05 Agosto, 2019

Aprobado: 10 Noviembre, 2019

¹Dirección General de Salud Ambiental, Ministerio del Poder Popular para la Salud. ²Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, estado Lara. ³Unidad de Investigación y Estudios en Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo Núcleo Aragua. ⁴Dirección de Epidemiología del estado Barinas. ⁵Coordinación de Salud Ambiental. Barinas, Venezuela.

Correspondencia: marcomarruffo@gmail.com

que causan malaria son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*^{3,4}. Recientemente se ha asociado a *P. knowlesi*, *P. simium*, especies zoonóticas, con casos de malaria humana, el primero infecta a monos macacos en el sudeste asiático^{5,6}, mientras que el segundo infecta a monos aulladores y capuchinos, que han causado un brote de malaria humana en el sur de Brasil⁷.

Los parásitos del género *Plasmodium* también pueden transmitirse a través de sustancias de origen humano⁸, como componentes sanguíneos, eritrocitos contaminados y células madre de sangre periférica o médula ósea^{9,10}; como resultado de trasplante de riñón, hígado y corazón^{11,12,13}, uso compartido de agujas o jeringas contaminadas con sangre⁸; de la madre a su feto antes o durante el parto (malaria "congénita")¹⁴. Los *Plasmodium* en su proceso de alimentarse de sangre invaden y destruyen los glóbulos rojos (GR), causando shock y fiebre caracterizada por altas temperaturas^{14,15}.

La malaria transmitida mediante transfusión de sangre (MTT) la demostró Gerhardt 1884, luego fue confirmada la presencia del agente etiológico en sangre y que a través de ella se podían infectar individuos sanos¹⁶. En 1911 Woolsey, describió el primer caso accidental de MTT¹⁷. Durante las décadas de los años 20 y 30 del siglo XX, muchos casos fueron asociados con la transfusión directa¹⁸. El primer caso de MTT de sangre almacenada lo describió Gordon en 1941¹⁹.

La incidencia de infecciones parasitarias por transfusión de sangre es menor a las bacterianas y virales y representan riesgo considerable de enfermedad, sobre todo en inmunodeprimidos, su transmisión se deriva de los donantes²⁰. En la ocurrencia de MTT los *Plasmodium* deben: (i) circular en el torrente sanguíneo de donantes, (ii) tener características físicas y resistir el proceso de preparación de productos sanguíneos, (iii) sobrevivir la conservación; y mantener su infectividad para generar infección en el receptor²¹.

La MTT se produce por productos de un solo donante: glóbulos rojos, plaquetas, concentrados de glóbulos blancos, crioprecipitados, y glóbulos rojos congelados después de descongelación y lavado. No se reporta transmisión de un solo donante de plasma fresco congelado; transmisión por crioprecipitados es rara, es probable que refleje el método de preparación y el grado por el cual el plasma inicial está libre de células²². En áreas endémicas se desconoce incidencia de MTT, importante proporción de la población tiene parasitemia asintomática, esto limita establecer con certeza si se generó o no MTT^{23,24}. La OMS recomienda que los servicios de transfusión

de sangre deban establecer sistemas eficientes para garantizar que toda la sangre donada se analice correctamente para detectar infecciones específicas transmitidas por transfusión²⁵.

En Venezuela se promulgó la Ley de Transfusión y Bancos de Sangre en noviembre de 1977, en la cual se expresaba que el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS), establecería las normas administrativas y técnico-sanitarias relacionadas con la obtención, donación, conservación, procesamiento, transfusión y suministro de la sangre humana, sus componentes o derivados, distribución y fraccionamiento y enunciaría el carácter voluntario, libre y gratuito de la donación de sangre²⁶.

En el quinquenio 2013-2017, Venezuela aumentó el número de casos en aproximadamente 917%, acentuado entre 2015-2017, con un incremento cerca de 530%, representando más de la mitad de los casos de América²⁷; para el año 2017 se confirmaron 414.527 casos y 333 muertes, con una fórmula parasitaria de 76% a *P. vivax* y 23% a *P. falciparum*²⁸; de 23 estados 16 registraron casos y sólo el estado Bolívar, al sur del país, reportó tres cuartos del total de los casos reportados en el ámbito nacional. El municipio Sifontes de ese estado, concentró cerca de 120,000 de los casos del país. La migración desde otros estados y países a este municipio, debido al auge ilegal de la minería ha favorecido la conformación de asentamientos con condiciones propicias para la transmisión de la malaria²⁷.

Un estudio para determinar el riesgo de MTT, mediante análisis de muestras donadas en bancos de sangre de áreas endémicas y no endémicas de Venezuela, evidenció niveles significativos de seropositividad a *Plasmodium* en donantes y la exposición a dicho riesgo, lo cual sugiere la aplicación de medidas más eficaces para asegurar que no se produzca la transmisión por transfusión²⁹.

En este contexto, el objetivo planteado en la presente investigación fue describir el reporte de dos casos de malaria inducida por transfusión de sangre de un donante asintomático, en dos pacientes femeninas del estado Barinas, quienes fueron diagnosticadas en centros de salud, público y privado, con el propósito de promover alerta epidemiológica, el uso de técnicas de diagnóstico y la aplicación del tratamiento oportuno de los pacientes hasta lograr su recuperación.

METODOLOGÍA

Ante la aparición de dos casos sospechosos de MTT, en dos establecimientos de salud, se realizó una investigación epidemiológica en el estado Barinas, situado en la región suroccidental del país, con una superficie de 35.200 km², que representa 3,84% del territorio nacional y con una población de 816.264 habitantes³⁰.

El procedimiento incluyó: toma de muestra hemática para gota gruesa y extendido, coloreadas con Giemsa y examinadas con microscopio de luz, en el laboratorio del Programa de Prevención y Control de la Malaria adscrito a la Dirección de Salud Ambiental del estado Barinas (DSAB), por expertos microscopistas quienes evidenciaron infección por *P. vivax*.

Se realizaron entrevistas a pacientes, familiares, vecinos, líderes comunitarios y al personal de salud que atendió a las pacientes. Así mismo fue revisada la ficha del donante. Las historias clínicas fueron cotejadas con las correspondientes a los casos de malaria registrados en cada hospital. Igualmente fueron efectuadas investigaciones entomológicas durante cuatro días en las comunidades de residencia de dichas pacientes y en áreas adyacentes a los hospitales involucrados, se cumplieron estaciones de captura e inspecciones a criaderos cercanos a las viviendas.

RESULTADOS

Caso N° 1

Femenina de 32 años de edad, natural y procedente de El Aceituno, municipio Pedraza, estado Barinas. El 02/09/2012 inició síndrome febril 38° y 39°C, con cefalea, escalofríos y malestar general. Posteriormente, el 05/09/2012, acude al Hospital de Pedraza, donde se ingresó con diagnóstico de dengue, fue hospitalizada por 8 días, debido a que la fiebre persiste por un mes, acude al médico privado el cual le remite el 01/10/2012 al hematólogo, quien diagnosticó *Plasmodium spp.*, seguidamente la refiere al Hospital Dr. Luis Razzetti de Barinas, donde solicitan a la DSAB, exámen de gota gruesa y extendido, con resultado positivo a *P. vivax*. Se trató con esquema terapéutico oficial que consistió en: Cloroquina oral en una dosis total de 25 mg base/kg de peso corporal repartida en tres tomas: inicial de 10 mg/kg, al segundo día 10 mg/kg y el tercer día 5mg/kg, el cual completó. En los casos de malaria transmitida por transfusión de sangre el agente infectante es el merozoíto, a diferencia del esporozoíto que infecta al humano por la picadura del mosquito. Por

esta razón, no se da ciclo hepático y en consecuencia, para infecciones por *P. vivax* no se esperaría el fenómeno de recaída producida por reactivación de los hipnozoitos y no sería necesaria la administración de Primaquina^{31,32}.

En el interrogatorio la paciente refirió que el día 27/08/2012, le practicaron cesárea y debido a la marcada anemia le fue transfundido el mismo día concentrado globular lo que constituyó el único nexo epidemiológico. La investigación epidemiológica reveló que nunca padeció malaria, que no había visitado zona endémica y en el sitio de procedencia no se detectaron febriles recientes, ni se encontraron vecinos que visitaran zonas endémicas nacionales ni internacionales; durante la investigación entomológica no se capturaron ejemplares del mosquito *Anopheles*.

Caso N° 2

Femenina de 40 años de edad, natural y procedente del municipio Libertad, del estado Barinas. Inicio malestar general el día 20/08/2012. Acude al Centro de Diagnóstico Integral (CDI) de la red Barrio Adentro, donde es diagnosticada con Síndrome anémico severo; es referida al Hospital Dr. Luis Razzetti, donde el 26/08/2012 le fue transfundido concentrado globular y es egresada el mismo día. El día 03/09/2012 comienza con alza térmica cuantificada en 40°C, artralgias, mialgias, cefalea intensa, sudoración profusa, escalofríos, vómitos y diarrea, acude de nuevo al Hospital, donde fue valorada por Infectólogo y Hematólogo, emitiendo resultados de laboratorio para dengue IGM e IGG negativos. El examen físico evidenció marcada palidez cutánea mucosa, tinte icterico, distensión abdominal y hepatoesplenomegalia. Al persistir la fiebre durante más de un mes, la paciente acude a un médico privado, quien la refiere a la DSAB y el 17/10/2012 se le realiza gota gruesa y extendido, resultando positiva para *P. vivax*; recibió tratamiento con esquema terapéutico oficial similar al recibido por el caso N° 1, el cual completó.^{31,32}

La investigación permitió describir resultados similares a los descritos para el caso N°1. El único nexo epidemiológico lo constituyó la transfusión recibida por la paciente el 22/08/2013.

EL DONANTE

Mediante notificación recibida del Banco de Sangre, sobre dos pacientes con malaria que fueron transfundidas con concentrado globular en agosto de 2012, se revisó el procedimiento de donación: fecha de transfusión, género, datos de identificación y dirección de habitación; con esta información se pudo determinar

que la fuente del concentrado correspondió a un individuo del género masculino que residía en Barinas, información que fue suministrada a la DSAB, donde se revisaron encuestas maláricas de los últimos 4 años y el donante no se encontró registrado. Se visitó el domicilio del paciente y los familiares manifestaron que no se encontraba por estar laborando en las minas de oro del estado Bolívar³³ e igualmente reportaron que el ciudadano padeció malaria en el 2011 y que cumplió tratamiento.

DISCUSIÓN

Venezuela para las primeras décadas del siglo XX, fué el país de América Latina con el mayor número de casos de malaria³⁴, uno de cada tres venezolanos estaba infectado con *Plasmodium*, la elevada morbilidad sumió al país en el atraso económico y social, en 1936 se crea la División de Malariología del MSAS, y se estructuró el mejor programa de control de Malaria de la región tropical, las tasas de mortalidad disminuyeron de cerca de 300 defunciones por 100.000 habitantes a 62,5 en diciembre de 1945 cuando se iniciaron los rociamientos intradomiciliarios con Dicloro Difenil Tricloroetano (DDT)³⁵. Para 1961, la OMS certificó que Venezuela había alcanzado la erradicación de la malaria en 68% (407,945 km²) de su territorio^{36,37}, los logros continuaron y para comienzos de 1970 se reportaron menos de 0,2 defunciones x 100.000 habitantes³⁵.

En el país desde 2012, las tasas de malaria se han incrementado^{38,39}, entre 2016 a 2017 se reportó la mayor tasa de aumento de malaria en el mundo 69% con 414.527 casos sólo en 2017, favorecido por la minería ilegal, reducción de las actividades de control de vectores⁴⁰, el limitado acceso al tratamiento por escasez de medicamentos, desencadenando epidemia de malaria en nueve estados, con transmisión urbana⁴¹. En ese contexto, algunos autores mencionan que uno de los riesgos de la urbanización de la malaria en países donde es endémica, es el aumento de la probabilidad de la transmisión accidental de *Plasmodium* a través de transfusión de sangre⁴².

Los casos descritos iniciaron síntomas en promedio 8 días después de recibir concentrado globular infectado y fueron diagnosticados entre 30 y 53 días después de iniciada la sintomatología. El seguimiento de las pacientes contempló: tomas de muestras hemáticas para examen de extendido y gota gruesa mensual durante seis meses, después uno semestral por un año y luego uno anual según requerimiento del servicio.

El equipo de salud del estado Barinas ante un síndrome febril, descarta dengue como primer diagnóstico por su carácter endémico. La entrevista del banco de sangre es el procedimiento de rutina para el tamizaje de casos de malaria, su objetivo es detectar portadores de la infección. Cuando en la entrevista no se indaga acuciosamente sobre las variables epidemiológicas básicas (ocupación, visita a zona endémica) para establecer nexo epidemiológico, se presenta dificultad para diagnosticar malaria.

El incremento de la malaria en Venezuela demanda del equipo de salud actualizaciones periódicas sobre el tema, para garantizar a pacientes, atención oportuna con calidad y calidez; igualmente es necesario informar permanentemente a los trabajadores de salud y a donantes cuáles son las áreas endémicas de malaria para tener presentes los riesgos de transmisión. Se debe evaluar la posibilidad de malaria inducida por transfusión de sangre en todos los procesos febriles posteriores a ese procedimiento.

Se concluye que:

1. Los dos casos de MTT fueron causados por transfusión de sangre completa;
2. La MTT es una condición infrecuente en los bancos de sangre del país;
3. En los bancos de sangre del país no se realiza a los donantes ningún examen para descartar malaria, sólo se interroga a los donantes por visitas a áreas endémicas para malaria, si la respuesta es positiva se descarta al donante;
4. La malaria transmitida por transfusión de sangre en el estado Barinas, precisa de una investigación más profunda, esta situación evidencia que existe un mayor riesgo de donantes con alguna conexión epidemiológica con las áreas mineras del estado Bolívar (área endémica), donde predominan *P. vivax* y *P. falciparum*.
5. No existen medidas para identificar a estos portadores asintomáticos;
6. La malaria inducida por transfusiones de sangre de portadores asintomáticos es un problema relevante de hemovigilancia.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al talento humano del Banco de Sangre del Hospital Dr. Luis Razzetti; Dirección de Epidemiología Regional Barinas, Inspectores y

microscopistas de la DSAB, por su colaboración y por facilitar la investigación. Igualmente a la Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio del Poder Popular para la Salud por la motivación para culminar el trabajo de investigación.

FINANCIAMIENTO

El estudio fue financiado por la Dirección General de Salud Ambiental del Ministerio del Poder Popular para la Salud y por la DSAB, Venezuela.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Koukouikila-Koussounda Felix, Ntoumi Francine. Malaria epidemiological research in the Republic of Congo. *Malaria Journal* 2016;15:598.
- 2) World Health Organization. World Malaria Report 2018.
- 3) WHO Guidelines for the treatment of malaria (Third edition), World Health Organization, Geneva (2015).
- 4) Ashley EA, PyaePhyo A, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet*. 2018 Apr 6
- 5) Ahmed MA, Cox-Singh J. *Plasmodium knowlesi*-an emerging pathogen. *ISBT Sci Ser*. 2015;10:134-40.
- 6) Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet*. 2004;363:1017-24.
- 7) Brasil P, Zalis MG, de Pina-Costa A, Siqueira AM, Junior CB, Silva S, et al. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e1038-46.
- 8) European Centre for Disease Prevention and Control. Hospital-acquired malaria infections in the European Union 30 April 2018, Stockholm, 2018.
- 9) Mejia R, Booth GS, Fedorko DP, Hsieh MM, Khoo HM, Klein HG, et al. Peripheral blood stem cell transplant-related *Plasmodium falciparum* infection in a patient with sickle cell disease. *Transfusion*. 2012 Dec;52(12):2677-82.
- 10) O'Donnell J, Goldman JM, Wagner K, Ehinger G, Martin N, Leahy M, et al. Donor-derived *Plasmodium vivax* infection following volunteer unrelated bone marrow transplantation. *Bonemarrowtransplantation*. 1998 Feb;21(3):313-4.
- 11) Fariña Hernández A, Gonzalez Rinnea A, Castro B, Gómez M, Torres A. Síndrome Febril y anemia hemolítica en receptor de trasplante renal vivo. *NefroPlus*. 2017; 9(1):1-103.
- 12) Wiwanitkit, V. Malaria due to liver transplantation: summary of reports. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2009; 101(4):302
- 13) Chiche L, Lesage A, Duhamel C, Salame E, Malet M, Samba D, et al. Post-transplant malaria: first case of transmission of *Plasmodium falciparum* from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation*. 2003;75: 166-8.
- 14) Pinzón, Hernando, Patiño, Óscar, Vergara, Saray, Castro, Cristian, & Moneriz, Carlos. Malaria congénita por *Plasmodium vivax*: reporte de caso. *Revista Salud Uninorte*. 2018; 34.
- 15) Godwill, E. Malaria and treatment: Herbal antimalarials as alternative to conventional medicine. *Research Journal of Phytomedicine*. 2015; 1(1):04-07.
- 16) Ross R. The prevention of malaria. 2ed ed., London: John Murray. 1911:651-686.
- 17) Woolsey G: Transfusion for pernicious anemia: Two cases. *Ann Surg* 1911, 53:3.
- 18) Bruce-Chwatt LJ. Transfusion malaria. *Bull World Health Organ*. 1974;50(3-4):337-46.
- 19) Gordon Ef. Accidental transmission of malaria: Through administration of stored blood. *JAMA*. 1941; 116(12):1200-1202.
- 20) Gagandeep S, Rakesh S. Transfusion-transmitted parasitic infections. *Asian Journal of Transfusion Science (AJTS)*. 2010 July; 4(2): 73-77.
- 21) Garraud O. Mechanisms of transfusion-linked parasite infection. *Transfus Clin Biol*. 2006; 13:290-7.
- 22) Kitchen AD, Chiodini PL. Malaria and blood transfusion. *Vox Sang*. 2006;90:77-84.
- 23) Seed CR, Kee G, Wong T, Law M, Ismay S: Assessing the safety and efficacy of a test-based, targeted donor screening strategy to minimize transfusion transmitted malaria. *Vox Sang*. 2010; 98 (3Pt 1):e182-e192.

- 24) World Health Organization/Roll Back Malaria: The Africa Malaria Report. 2003, Geneva: World Health Organization.
- 25) World Health Organization. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations. Geneva: World Health Organization; 2010.
- 26) Gaceta Oficial de la República de Venezuela, Caracas, martes 8 de noviembre de 1977, Número 31.356.
- 27) Pan American Health Organization. Report on the Situation of Malaria in the Americas 2017. Disponible en https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=datos-estadisticos-mapas-8110&alias=48336-situation-of-malaria-in-the-region-of-the-americas-2017-1&Itemid=270&lang=en
- 28) World Health Organization. Malaria Country profiles, Venezuela. Disponible en https://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_ven_en.pdf?ua=1
- 29) Contreras CE, Donato MD, Rivas MA, Rodolfo H, Mora, R, Batista, M E, & Marcano N. Malaria seroprevalence in blood bank donors from endemic and non-endemic areas of Venezuela. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2011; 106 (2): 123-129..
- 30) Instituto Nacional de Estadísticas (INE). XIV Censo Nacional de Población y Vivienda. Resultados por Entidad Federal y Municipio del Estado Barinas.
- 31) Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección General de Salud Ambiental. Pauta Nacional de Tratamientos Antimaláricos. 2015; Circular Nacional 0002.
- 32) World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria: third edition. 2015.
- 33) Instituto Nacional de Estadísticas (INE). XIV Censo Nacional de Población y Vivienda. Resultados por Entidad Federal y Municipio del Estado Bolívar.
- 34) Griffing SM, Villegas L, Udhayakumar V. Malaria control and elimination, Venezuela, 1800s-1970s. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1697-704.
- 35) Ministerio del Poder Popular para la Salud, Instituto de Altos Estudios Dr. Arnoldo Gabaldon, Fundamentos en el Diagnóstico y Control de Malaria. 2011 Maracay, Venezuela.
- 36) Gabaldon A. Malaria eradication in Venezuela: doctrine, practice, and achievements after twenty years. *Am J. Trop Med. Hyg.* 1983;32:203-11.
- 37) Gabaldon A, Berti AL. The first large area in the tropical zone to report malaria eradication: north-central Venezuela. *Am. J Trop. Med. Hyg.* 1954;3: 793-807)
- 38) Pan American Health Organization, World Health Organization. Epidemiological update: increase of malaria in the Americas. Jan 30, 2018. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=2018-9581&alias=4343430-january2018-malaria-epidemiologicalupdate-434&Itemid=270&lang=en
- 39) Pan American Health Organization,. Interactive malaria statistics. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2632:2010interactivemalaria-statistics&Itemid=2130&lang=en
- 40) Pan American Health Organization, World Health Organization, United Nations Programme on HIV/AIDS, Gobierno Bolivariano de Venezuela. Plan maestro para el fortalecimiento de la respuesta al VIH, la tuberculosis y la malaria en la República Bolivariana de Venezuela desde una perspectiva de salud pública. Disponible en: https://www.paho.org/disasters/index.php?option=com_docman&view=download&alias=2633-plan-maestro-para-el-fortalecimiento-de-la-respuesta-al-vih-latuberculosis-y-la-malaria-en-la-republica-bolivariana-de-venezuela-desde-un-a-perspectiva-de-salud-publica&category_slug=general-news&Itemid=1179&lang=es
- 41) Page, K. R., S. Doocy, F. Reyna Ganteaume, J. S. Castro, P. Spiegel, and C. Beyrer. 2019. "Venezuela's Public Health Crisis: A Regional Emergency." *Lancet* 393(10177):1254-60.
- 42) Freitas DRC, Duarte EC. Normative evaluation of blood banks in the Brazilian Amazon region in respect to the prevention of transfusion transmitted malaria. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36:394-402.