

AVANCE DE LA MALARIA EN DOMINICANA DESDE 1975 HASTA 1979

* Dr. Douglas R. Bournigal Redondo
* Dr. José Bernardo Herrera Plaza
** Dr. William Jana.

INTRODUCCION

La malaria, una de las grandes plagas de la humanidad, ha tenido la atención de uno de los programas de salud pública más grandes del mundo. A partir de la década de los años 50 a la euforia, ímpetus y éxito que provocaron la posible desaparición de la enfermedad siguió la desilusión, ya que es evidente que en los últimos 10 años la enfermedad recobra fuerzas y escala importancia hasta llegar a ser el mayor problema infeccioso del mundo.¹

Nuestro país no es excepción a la regla y a pesar de las actividades antimaláricas el paludismo nos ataca cada día con mayor fuerza debido a factores que trataremos de exponer en este trabajo.

Esperamos que nuestro enfoque convenza a los colegas de que si, ha vuelto el paludismo y como sus manifestaciones clínicas son tan variadas, el índice de sospecha debe estar presente en la evaluación de sus enfermos.

El nombre de paludismo tiene origen latino, "palu" significa pantano. Los italianos son quienes empiezan a designar a la enfermedad como "Malaria" (mal-aire) por la idea que se tenía de que la causa de la enfermedad era la aspiración de los miasmas de los pantanos que producía intoxicación manifestada clínicamente por los síntomas propios de la entidad.

La campaña contra el paludismo en Dominicana puede decirse que comienza en 1941 fecha en que se crea la división de malariología como organismo encargado de conducirla en todo el país. Hasta entonces no se había establecido ningún plan nacional para poner control a esta enfermedad, a pesar de habersele clasificado como muestra principal endemia.

Como los primeros recursos técnicos y económicos fueron limitados, se comenzó por recopilar toda la información posible a fin de delimitar las áreas afectadas y registrar la incidencia de la enfermedad, al mismo tiempo se realizaron las primeras obras de control de anofelinos por los clásicos métodos de la ingeniería antimalárica de entonces.

Las actividades de control continuaron año tras año, creciendo a medida que se ponían a disposición de la división de malariología mayores recursos.

Ya en 1945 se empezó a emplear parcialmente el D.D.T. en rociados de las habitaciones, y por los magníficos resultados obtenidos con este insecticida se decidió en 1949 usarlo como única arma para controlar el paludismo.

Los rociados con D.D.T. fueron ampliándose de manera continua y en 1950 el programa de control abarcaba un área con una población residente de 1,040,000 habitantes.

Este programa se mantuvo hasta que posteriormente según convenio de la OPS/OMS y el Unicef se pasó a un programa de erradicación del paludismo que tuvo su inicio en Mayo de 1957.

El insecticida elegido para el rociado de las viviendas fué el Dieldrin para aplicarse en período de 12 meses. La decisión de utilizar Dieldrin se debió principalmente a razones económicas y por ser este insecticida muy recomendado en ese tiempo para los programas de erradicación, concepto que ha variado totalmente debido al desarrollo de resistencia de los anofelinos contra este insecticida.

El primer ciclo de cobertura con Dieldrin se cerró el 27 de Junio de 1959. El segundo ciclo se inició el 16 de Julio de 1959, pero en el mes de septiembre se manifestó un problema técnico de gran importancia que afecta de manera decisiva el programa de erradicación del paludismo. Pruebas de susceptibilidad demostraron la presencia de resistencia de nuestro vector principal, el *A. albimanus* al Dieldrin, lo que hacía que persistiera la transmisión en la mayor parte del área cubierta por el programa de rociados. Esto impuso la necesidad de volver de inmediato al D.D.T. lo que trajo como consecuencia la redistribución del área malárica, nuevos itinerarios y sobre todo un aumento considerable del costo del programa por ser los ciclos del rociado de solo 6 meses de duración.

Mientras se trabajaba intensamente en estos problemas se optó por dejar que el segundo ciclo con Dieldrin continuara porque se estimó muy arriesgado suspender totalmente los rociados, pues el Dieldrin aunque poco efectivo no era totalmente nulo en sus efectos.

En la primera semana de Marzo de 1960 se suspendió finalmente este segundo ciclo con Dieldrin luego de 35 semanas de duración.

* Médicos Internos, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

** Profesor de Inmunología, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

El 21 de Marzo de 1960 comenzó el ciclo con D'D'T. insecticida que continúa siendo la elección para el rociado intradomiciliario, como manera de controlar los anofelinos.

AVANCES INMUNOLOGICOS

Las investigaciones inmunológicas de la malaria ha producido variada información sobre la relación entre el plasmodio y su huésped vertebrado, ha introducido nuevas armas serológicas en la epidemiología metodológica y está probando experimentalmente la posibilidad de proteger al hombre contra el paludismo, moviéndose así la vacunación desde la pura hipótesis hasta la realidad. Mecanismos inmunológicos.

La infección por plasmodio se puede dividir en tres etapas principales:

- Multiplicación asexual exoeritrocítica.
- Parasitemia asexual eritrocítica y producción de gametocitos.
- Multiplicación asexual exoeritrocítica.

Estos estadios del desarrollo del parásito poseen diferencias estructurales y metabólicas y poseen a la vez antígenos específicos y comunes.

Para que se lleve a cabo el efecto protector inmunológico, los antígenos estadios-específicos de superficie son los más importantes. Las interacciones inmune que resultan de las respuestas a otros antígenos incluyendo antígenos internos corrientes, pueden influir en la dinámica y la eficiencia de las respuestas estadios-específicas, no solo en el mismo estadio en que reacciona sino en los otros subsiguientes.

Las fases intracelulares producen modificación en la estructura de la célula parasitada principalmente a nivel de la membrana citoplasmática. Es muy poco lo que se sabe de los cambios en los estadios exoeritrocíticos pero hay evidencia de que en estas fases ocurre:

- La exposición de isoantígenos normalmente no expuestos.
- Modificación de componentes propios y por tanto ahora se hacen inmunogénicos.
- Modificación de la morfología de los glóbulos rojos y su membrana de manera que ya no presentan las características normales al flujo sanguíneo.

Los parásitos asexuales y gametocitos pueden también ser capaces de modificar las membranas celulares del huésped en diferentes maneras.

En épocas de intensa parasitemia y crisis hasta la membrana de glóbulos rojos no infectados pueden ser alteradas.

Las especies de parásitos varían en su preferencia para infectar glóbulos rojos, la mayoría se encuentran dentro de glóbulos maduros pero otros en eritrocitos jóvenes, siendo esto frecuente para cualquier especie si la anemia es severa. Los reticulocitos y glóbulos rojos maduros tienen características diferentes y esto puede ser importante en la interacción de parásito-huésped y por lo tanto afectar la generación y reacción de la respuesta inmune.²

Inmunidad específica

La infección por plasmodio induce la producción de anticuerpos humorales de diversos tipos y especificidades. Muchos de estos anticuerpos reaccionan cruzadamente con los diferentes plasmodios y con las diferentes etapas del desarrollo de una misma especie. Por esta razón la inmunidad específica de la malaria es a la vez especie y estadio específico y es poco probable que esos anticuerpos tengan un papel protector.

La infección además, induce anticuerpos dirigidos en contra de antígenos que son estadio y especie específicos y serían estos los cuales le darían la mayor protección inmunológica.

Anticuerpos contra esporozoitos

Esta inmunización es de tipo específica para el estadio (reacciona solo contra el esporozoito). Los anticuerpos anti-esporozoitos son también estrictamente especie específica de manera que los esporozoitos de otras especies no reaccionan cruzadamente.

Anticuerpos contra estadios eritrocíticos

La actividad está asociada primariamente con IgG y gasta cierto grado con IgM en la infección por falciparum.

La transferencia pasiva de suero inmune es mucho más efectiva en los individuos sin esplenectomizar, indicando así la importancia sinérgica entre la inmunidad humoral y la celular.

Anticuerpos contra gametos.

La inmunización de pollos con microgametos y macrogametos ha desarrollado el descubrimiento de estos anticuerpos; los cuales luego de ser ingeridos por el mosquito han demostrado bloquear la fertilización de los macrogametos en el intestino de los mosquitos de manera que el oocisto no se puede formar.

En el hombre los estudios preliminares han fracasado al tratar de detectar anticuerpos contra gametos del suero de pacientes en áreas hiperendémicas. Se espera que con mejores preparaciones esto sea posible en el futuro.

Mecanismos de inmunidad celular

Los animales con deficiencia de linfocitos T no se recuperan del paludismo y tampoco pueden ser protegidos con inmunidad activa.

Los estudios de las respuestas de células T contra la malaria están limitados por falta de ensayos precisos para la cuantificación de células T específicamente activadas y sus funciones:

- Linfocitos citotóxicos, no hay evidencias de que ellos ofrezcan protección en malaria.
- Linfocitos DTH, son los envueltos en la hipersensibilidad tardía. Estos si están envueltos en malaria humana.

- Linfocitos supresores, estos han mostrado ser activos en otras infecciones por protozoos. (ejemplos tripanosomiasis) y por tanto es probable que también operen en malaria.
- Linfocitos ayudantes, se cree que actúan participando en la producción de anticuerpos induciendo a los plasmocitos.

Inmunidad no específica (INE)

Se ha acumulado evidencia de que la INE es importante en la eliminación de organismos intracelulares, como las *Listeria* e infecciones a *mycobacterias*. También se ha observado que es efectiva en limitar la reproducción de plasmodios dentro de los eritrocitos contribuyendo así a la recuperación.

A pesar de que varios tipos de células son efectivas, hay dos tipos que son más implicadas en la resistencia contra el plasmodio; estos son los macrófagos y las células matadoras naturales.

Macrófagos.

Los macrófagos interactúan con los linfocitos en la inducción de la respuesta inmune específica; también pueden ejercer influencias inhibitorias en la respuesta inmune, especialmente en los linfocitos T; son capaces de liberar de parásitos a glóbulos rojos circulantes infectados y también pueden participar en la activación de mecanismos efectores no específicos.

Tradicionalmente, se ha pensado que un mecanismo importante inmunológico en malaria es la opsonización de parásitos libre o intraeritrocíticos para la fagocitosis por los macrófagos. Hoy día es evidente que en este mecanismo primariamente media la extracción de células que contienen parásitos y están ya en degeneración y no como mecanismo para matar directamente los parásitos.

Células matadoras.

Las células matadoras naturales son una población de células mononucleares presentes predominantemente en el bazo y sangre periférica; poseen una capacidad citotóxica que no es antígeno específica.

En el ratón, el nivel de actividad de estas células está bajo control genético y puede ser aumentado o disminuido experimentalmente.

Un mecanismo endógeno que incrementa la actividad de estas células es el interferón, los corticoesteroides en cambio disminuyen esta actividad.²

CAUSAS DE RESURGENCIA DE LA MALARIA EN DOMINICANA

Los expertos en malaria han agrupado en cuatro grandes grupos los problemas claves:

- Técnicos
- Administrativos
- Financieros
- Humanos

Entre los problemas técnicos se incluyen: el tipo y forma de rociamiento del insecticida, sensibilidad del mosquito frente al agente, hábitos del vector etc. Afortunadamente se ha reportado que el Anófeles es sensible al D.D.T. en la mayor parte del país (50 o/o de resistencia en Da jabón) y que tampoco hay resistencia a la cloroquina por parte de los *P. falciparum*. Debemos repetir constantemente estudios que corroboren estas sensibilidades y tomar medidas tendientes a evitar el desarrollo de resistencia ya que esto complica y encarece el programa antimalárico en todas sus etapas.

Entre los problemas administrativos se pueden enunciar las condiciones de trabajo, salarios, vehículos, equipos, y otros más complejos de orden de estructura y autonomía de la organización encargada del control y erradicación.

Los problemas financieros comprenden tanto la falta de presupuesto nacional de salud como financiamientos internacionales.

La falta de recursos económicos y materiales ha llegado al extremo de que unos años atrás se tenía que administrar "aspirina" a supuestos palúdicos, por carencia de cloroquina.

El presupuesto nacional hacia la malaria, debe enfocarse en base a sus costos y beneficios; actualmente, bajo los auspicios de la OPS se está preparando un estudio socioeconómico de la malaria en nuestro país.

La malaria como enfermedad crónica y debilitante, ha sido ligada múltiples veces con el índice de desarrollo de un país. Nos parece que las prioridades de la malaria van por encima de otras prioridades sanitarias.

En cuanto a los problemas humanos, tenemos que resaltar varios puntos importantes. Las migraciones como movimientos interfronterizos hacia nuestro país son determinadas por el trabajo agrícola en épocas de cosechas o por la búsqueda de un mejor nivel de vida. La migración actual de haitianos hacia nuestros campos azucareros es constante y sin control pero se puede señalar que es mayor en los tiempos de zafra, que coinciden con el ambiente climatológico ideal del vector y por tanto con la época de mayor incidencia de la enfermedad. Estos inmigrantes no tienen preocupación por las condiciones de salud ni mucho menos por las condiciones higiénicas de sus viviendas; tampoco parecen tenerlas o estar consciente de esto los grandes cultivadores. Es aquí donde la malaria se mezcla con un conjunto de factores socioeconómicos que deben analizarse delicadamente.

La vivienda es un problema humano; esta tiene importancia ya que la transmisión de la enfermedad es primordialmente intradomiciliaria; por tanto las características de las viviendas material, tipo, ubicación, distribución de espacios interiores, hábitos intradomiciliaria, etc. son factores importantes. Si el material de que se fabrica la casa contribuye a la fácil degradación del D.D.T.; si usted sale fuera de su hogar en las noches donde se incrementa el riesgo de ser picado o si usted se niega a que rocíen su hogar entonces usted está contribuyendo al fracaso de los programas antimaláricos.³

Otro aspecto importante es el grado de cultura y educación. Esto hace difícil el comprender la importancia y magnitud del problema y entender la razón científica en que descansan las medidas impuestas.

Este analfabetismo hace que la gente no se de ni cuen-

ta de las mínimas medidas higiénicas preventivas en sus habitaciones, ni, se cuiden en sus trabajos para evitar la exposición del vector.

Para el caso, analfabeto, no es aquel que no sepa leer o no haya asistido a centros de educación; es en cambio aquel a quién no se la ha enseñado el mero aforismo de que el paludismo es una enfermedad transmitida por mosquitos, producida por plasmidios, tratable con quinina y prevenible por la intoxicación del ambiente con D.D.T., hasta un grado que le haga la vida imposible al mosquito.

Número de casos de malaria en República Dominicana 1975-1980

La gráfica No. 1 muestra el costante aumento del número de casos en el territorio nacional y el aporte que hacen los inmigrantes haitianos a esta casuística.

Hemos de notar, que en los meses comprendido entre Octubre y Marzo se agrupa el mayor número de casos de cada año, lo cual se explica por el hecho de que, en esa época es cuando ha entrado el flujo de haitianos a la zafra azucarera, lo cual, coincide con la época de lluvias que conlleva a la formación de aguas estancadas con el subsecuente medio para que el vector proliferare.

La proporción haitianos a dominicanos solo se toma a partir del 1978. Esta proporción es generalmente de tres

dominicanos por cada haitiano de los casos positivos; sin embargo, el índice parasitario es menor entre los dominicanos, que entre los haitianos residentes aquí, si se toma en cuenta el número de habitantes de cada nacionalidad.

Es importante señalar que aunque la gráfica muestra el número de casos registrados de malaria, el número es realmente mayor, puesto que la OMS considera que en Latinoamérica por cada caso que se diagnóstica hay 3.5 no diagnosticados.

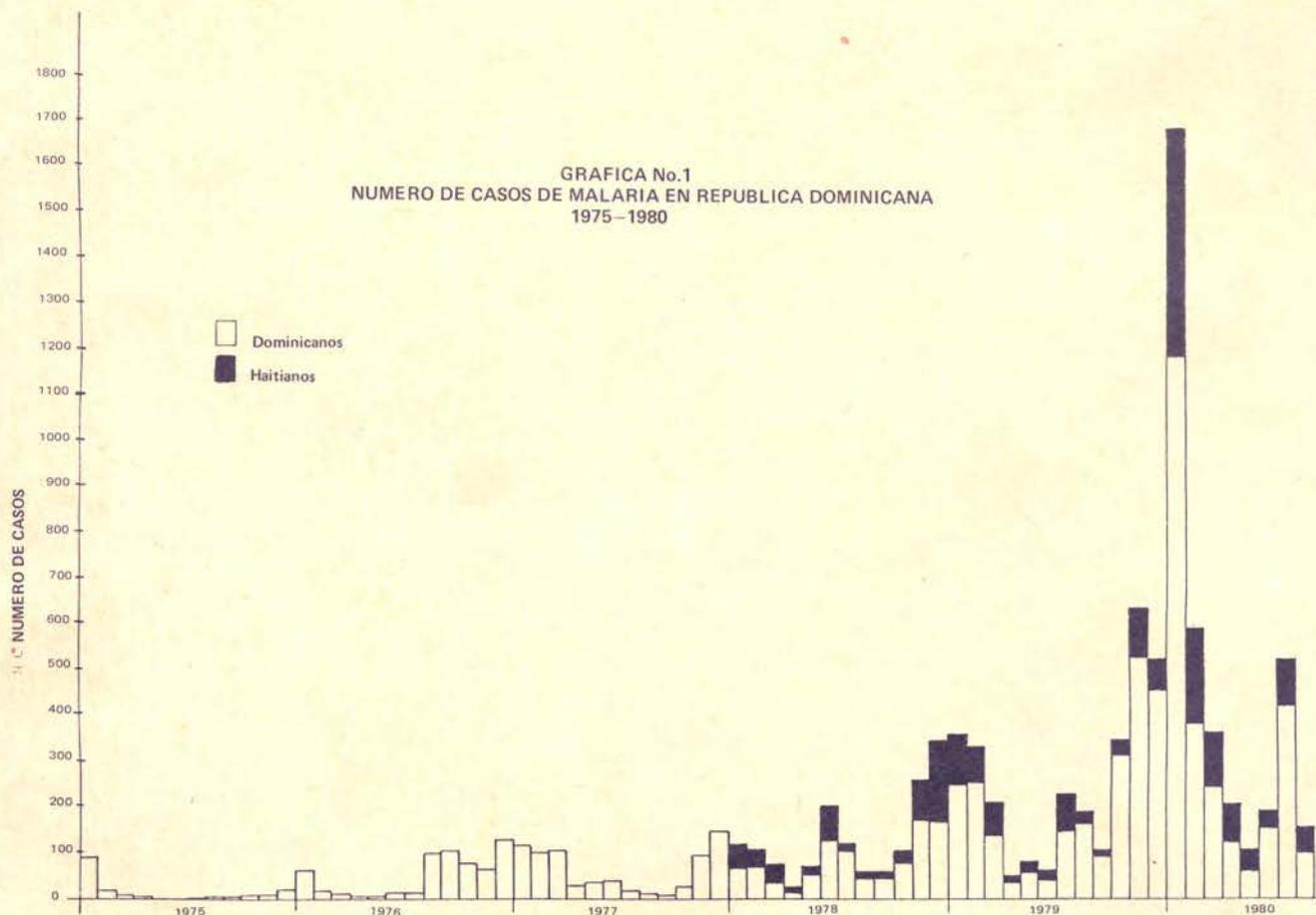
DISTRIBUCION ANUAL LAMINAS EXAMINADAS E INDICE POSITIVIDAD AÑOS 75-79

GRAFICA No. 2 Índice anual de estudios sanguíneos 1975-1979

El índice anual de estudios sanguíneos (IAES) en República Dominicana se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IAES} = \frac{\text{No. de muestras} \times 100}{\text{población total}}$$

Los valores graficados muestran que en los últimos cinco años de el 7.5 al 9.5 o/o de la población se le ha tomado muestra de sangre para examinarlas por el método de la gota gruesa. Este valor puede incluir a un mismo paciente



(como enfermedad recurrente que es la malaria) más de una vez, por lo que puede ser que estas cifras sean algo más bajas.

Si embargo este índice muestra una excelente cobertura de la población dominicana, lo cual facilita el control de la enfermedad.

Distribución anual láminas examinadas Índice positividad años 75-79

En esta gráfica se puede calcular que la relación en el año 1975 era de 2.8 casos positivos por cada 1000 láminas examinadas y ya para el año 1979 la relación que ha ido en constante ascenso es de 12.5 casos por cada 1000 láminas examinadas.

Dice el profesor Bruce-Chuat:

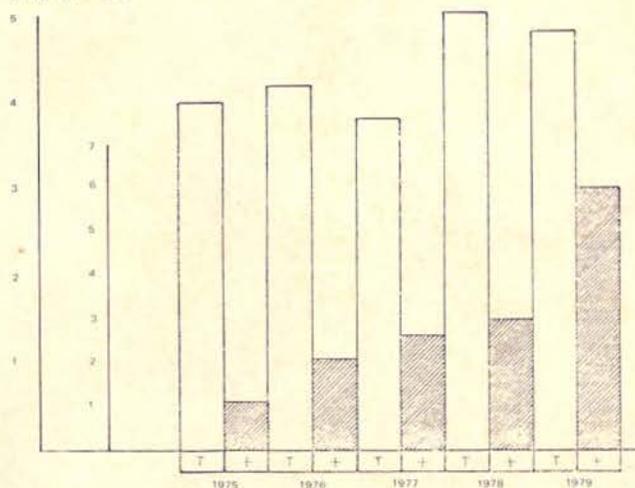
"Las dificultades que han interrumpido el notable adelanto de la erradicación mundial de la malaria son de carácter socioeconómico, financiero y político e influyen en el problema de mejorar la salud de los países que no disponen de servicios de salud básicos.4

GRAFICA No.2



INDICE ANUAL DE ESTUDIOS SANGUINEOS

(X 10⁻³) (X 10⁻³)



DISTRIBUCION ANUAL LAMINAS EXAMINADAS E INDICE POSITIVIDAD AÑOS 75 - 79

INDICE PARASITARIO ANUAL EN REPUBLICA DOMINICANA

Esta gráfica muestra el índice parasitario de país en los años 1975 al 1979 para la malaria.

Se ilustra claramente como va ascendiendo escalonadamente este índice, el cual se calcula con la siguiente fórmula:

$$IPA = \frac{\text{No. de muestras} \times 1000}{\text{población general.}}$$

Se aprecia por tanto que del año 1975 donde existe un índice ínfimo se dispara para el año 1979 con un índice de 0.6.

GRAFICA No. 4

CASOS MALARIA FRONTERA DOMINICO-HAITIANA

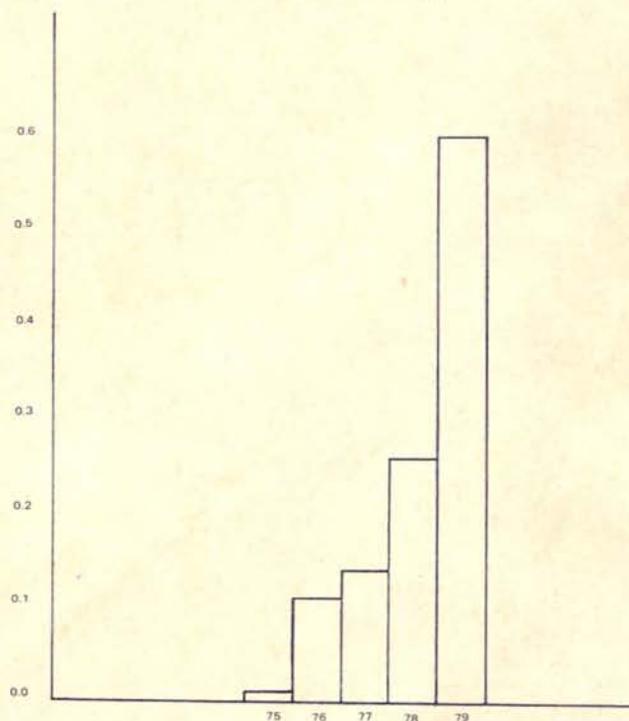
La gráfica No. 4 trata de establecer una comparación entre el número de casos en nuestra frontera haitiana.

Es evidente que el número de casos haitianos en todos los meses está en número mayor que en los dominicanos.

Debemos señalar que la región fronteriza es la única que está en fase de ataque, ya que tiene el índice parasitario mayor del país.

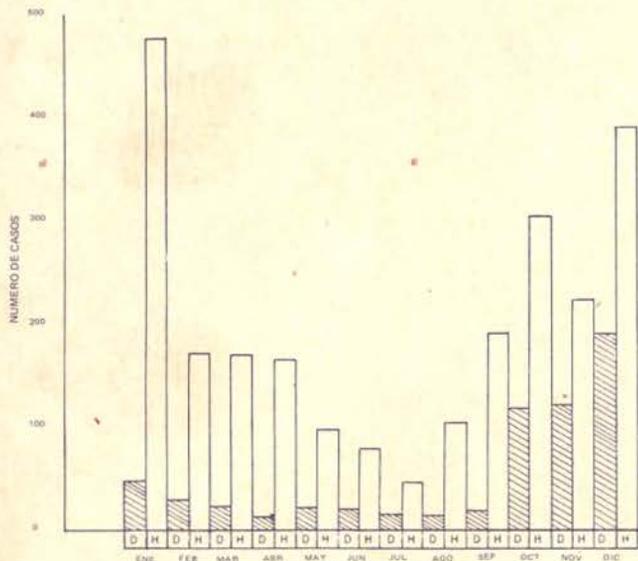
Esta gráfica muestra la importancia para el control de la malaria de tomar medidas tendentes a que con el inmigrante haitiano se lleven a cabo las recomendaciones dictadas por los organismos internacionales competentes (OMS/OPS).

GRAFICA No.3



INDICE PARASITARIO ANUAL EN REPUBLICA DOMINICANA

GRAFICA No.4



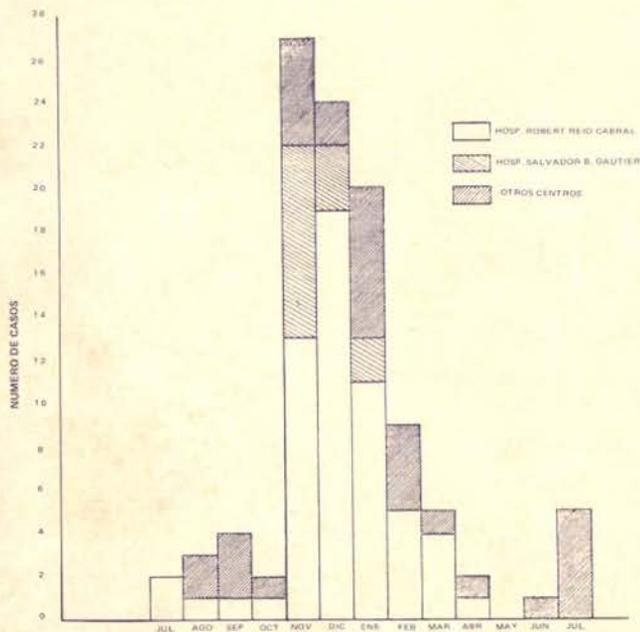
CASOS MALARIA FRONTERA DOMINICO-HAITIANA AÑO 1979

CASOS MALARIA CENTROS DE SALUD SANTO DOMINGO DE JULIO 1979 A JULIO 1980

La gráfica muestra la cantidad de casos en diferentes centros de salud en Santo Domingo en el período de 1 año.

Notamos que en ciertos centros el diagnóstico se hace en mayor número y no es necesariamente porque en los otros exista menor incidencia, sino que, primeramente no se pensaba en el diagnóstico y en segundo lugar no había personal adecuado para la realización de la prueba diagnóstica de laboratorio.

GRAFICA No.5



CASOS MALARIA CENTROS DE SALUD EN SANTO DOMINGO DE JULIO AÑO 1979 A JULIO AÑO 1980

Debemos señalar que la edad promedio de las personas era alrededor de 10 a 15 años lo cual podría deberse a que el mayor número de casos positivos se encontró en un hospital infantil.

De nuevo vemos la mayor incidencia en los meses de invierno, lo que nos induce a pensar que gran cantidad del paludismo urbano es importado de zona rural.

Entre otros centros de salud incluimos: Hospital Dr. Francisco E.Mocosco Puello, Hospital Dr. Luis E. Aybar, Hospital Materno Infantil San Lorenzo de los Mina, Hospital Padre Billini y algunos centros privados.

ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SERVICIO NACIONAL DE ERRADICACION DE LA MALARIA

- 1- Búsqueda de caos (activa, pasiva).
- 2- Diagnóstico parasitológico.
- 3- Investigación epidemiológica de caos.
- 4- Estudios entomológicos
- 5- Administración de medicamentos antipalúdicos.
- 6- Aplicación de insecticida intradomiciliario.
- 7- Eliminación de criaderos (rellenos y drenajes.)
- 8- Limpieza de criaderos (bordes y vegetaciones).
- 9- Uso de larvicidas.
- 10- Aplicaciones espaciales de insecticidas (ULV).
- 11- Control biológico (siembra de peces guppy).
- 12- Pequeñas obras de ingeniería antimalárica.
- 13- Recolección de información demográfica.
- 14- Educación a la comunidad (muy limitada).
- 15- Recolección, análisis y difusión de la información.
- 16- Evaluación periódica de la situación epidemiológica del programa, sobre todo en áreas de alta receptibilidad.
- 17- Adiestramiento y readiestramiento del personal en servicio.
- 18- Cursos de capacitación en diagnóstico de la malaria a nivel profesional en los centros oficiales de salud.
- 19- Colaboración con otras campañas de salud (vacunaciones).

MORTALIDAD POR PALUDISMO Y SUS RESPECTIVAS TASAS REPUBLICA DOMINICANA 1970-1979

Años	Población Estimada al 1ro. de Julio	No. de Defunciones Paludismo	Tasa X 100.000 Habitantes
1970	4,061,935	3	0.07
1071	4,181,640	2	0.05
1972	4,304,873	1	0.02
1973	4,431,738	2	0.05
1074	4,562,341	4	0.09
1075	4,696,793	1	0.02
1976	4,835,207	1	0.02
1977	4,977,701	3	0.06
1978	5,124,394	4	0.08
1979	5,275,410	9	0.17

FUENTE: DIVISION DE ESTADISTICA DE LA SESPAS.

BIBLIOGRAFIA

- Acuña, R. H.: Necesidad de cambios en la lucha contra la malaria. *Boletín OPS*. 85 (5) 1978.
- Agudelo, J.: La malaria en América Latina. Trabajo de grado de Maestría en Medicina Social. Universidad de Xotchimilco, México, 1980.
- Beutler E.: The Hemolytic Effect of Primaquine and Related Compounds. *Blood*. 14:103, 1959.
- Brown, H. W.: *Basic Clinical Parasitology*. 4th Ed. Apleton Century Crofts. New York, 1975.
- Bruce-Chwatt, L.J.: The Challenge of Malaria. Crossroad or Impasse. *Tropical Medicine*. Academic Press. London. 1978.
- Bruce-Chwatt, L. J.: El costo de la Malaria y su Control en relación con la realidad Socio-económica. *Boletín OPS*. 85 (5) 1978.
- Cahill, K. M.: Symposium on Malaria. *Boletín New York Academy of Science*. 45:997, 1969.
- Clyde, D. F.: Treatment of Drug Resistant Malaria. *Bull. WHO*. 50: 243, 1975.
- Colwell, E. J.; Hickman, R.: Minocycline and Tetracycline Treatment of Acute Falciparum Malaria. *American Journal Tropical Medicine*. 21:144, 1972.
- Directores de los Servicios Nacionales de Erradicación de la Malaria en las Américas: Informe Final. Quito, Ecuador, Abril, 1975.
- Entralgo, L.: *Historia de la Medicina*, Editores Salvat, Barcelona, 1978.
- Farid, M. A.: The Malaria Programme; From Euphoria to Anarchy. Round Table. *World Health Forum*. (1,2): 8-33, 1980.
- Guzmán García, M.: Status of Malaria Eradication in the Americas. *Am. J. Tropical Medicine and Hygiene*. 21:618, 1972.
- Hamon, J.: Investigación sobre el control del vector y lucha contra la malaria. *Bol. OPS*. 85 (5) 1978.
- Memorias. SESPAS. Años 1958-60.
- Miranda, R.: *Historia de la Medicina*. Editora Handicaps. Santo Domingo, 1960.
- Most, H.: Treatment of Common Parasite Infections of Man. *New Eng. Journal Med*. 277:1241, 1967.
- Neva, F. A.: Malaria; Progress and Problems, *New Eng. J. Med*. 287: 698, 1972.
- Organización Mundial de la Salud: D. D. T. and its Derivates. *Environmental Health Criteria*. 9. 1979.
- Pratt, W. B.: *Chemotherapy of Infection*. 2th Ed. Oxford University Press. N. Y., 1977.
- Rozman, R. S.: *Chemotherapy of Malaria*. *Annual Review of Pharmacology*. 13:127, 1973.
- Rubenstein and Federman: *Scientific American Medicine*. Malaria. New York, 1980.
- Soper, F. L.: La erradicación y el control en la prevención de enfermedades Transmisibles. OPS. Pub. Científica. Washington, 1972.
- Thor, G. W.: *Harrison, Principles of Internal Medicine*. Malaria. 8th Ed. McGraw-Hill. N. Y., 1977.
- Wernsdorfer, W. H.: The Orientation of Immunological Research in Relation to the global Antimalaria programme. *Bol. WHO*. 57 (Suppl.). 1979.