

Malaria mixta importancia del diagnóstico oportuno en el desenlace clínico: reporte de caso

Nohora Patricia Bonilla Solano^{1,*}, Natalia Rojas-Sánchez²

Resumen

La malaria es una patología endémica en Colombia por lo que es de interés en salud pública. En Colombia, en el 2024 se notificaron 123.740 nuevos casos, de los cuales 2.209 correspondieron a malaria mixta. La sospecha clínica y el diagnóstico temprano permiten ofrecer manejo médico oportuno. Presentación del caso: Hombre con síndrome febril en quien se documentó la presencia de *Plasmodium vivax* en Gota gruesa por lo que se inició esquema antimalárico oportuno. Ante la no mejoría de síntomas tras una semana de inicio de tratamiento, y habiendo descartado diagnósticos alternos, se sospechó la presencia de Malaria mixta y se realizó nueva Gota gruesa identificando la presencia de *Plasmodium falciparum* concomitante, se inició tratamiento con Artemeter/Lumefantrine y se completó esquema para *P. vivax*, con mejoría clínica completa del paciente. En conclusión, la malaria mixta es una patología de baja incidencia en Colombia (1,8%) por lo que la sospecha clínica es clave para el diagnóstico. Es fundamental la adecuada anamnesis y la identificación parasitológica oportuna para ofrecer tratamiento adecuado y disminución de morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: Malaria; Malaria mixta; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*

Mixed malaria: importance of timely diagnosis in clinical outcome: case report

Abstract

Malaria is endemic in Colombia and is a public health concern. In 2024, 123,740 new cases were reported in Colombia, of which 2,209 were mixed malaria cases. Clinical suspicion and early diagnosis allow timely medical management. Case presentation: A man with febrile syndrome was diagnosed with *Plasmodium vivax* infection based on a thick blood smear and was promptly initiated on an antimalarial regimen. Due to the lack of improvement in symptoms after one week of treatment initiation and having ruled out alternative diagnoses, the presence of mixed malaria was suspected, and a new thick blood smear was performed, identifying the presence of concomitant *Plasmodium falciparum*. Artemeter/lumefantrine treatment was initiated, and the *P. vivax* regimen was completed, resulting in complete clinical improvement. In conclusion, mixed malaria is a disease with a low incidence in Colombia (1.8%), making clinical suspicion the key to diagnosis. A thorough medical history and timely parasitological identification are essential for providing appropriate treatment and reducing the morbidity and mortality rates.

Keywords: Malaria; Mixed malaria; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*

Introducción

La malaria es una enfermedad infecciosa febril causada por protozoos del género *Plasmodium*, endémica en áreas por debajo de los 1500 m.s.n.m.^{1,2}; se transmite al ser humano mediante la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles spp*^{1,3}. Puede presentarse desde formas asintomáticas hasta Malaria grave, con complicaciones que dependen de factores ambientales, del hospedero y del parásito³.

Existen cinco especies de parásitos *plasmodium* que causan infección en el ser humano (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*), en nuestro país es más frecuente la infección por *P. vivax*, seguido de *P. falciparum*⁴.

Durante el 2024 en Colombia se notificaron 123.740 casos, distribuidos en macrofocos: Pacífico (54,5%), Urabá (33,9%), región amazónica (9,3%) y frontera colombo-venezolana (1,9%)⁵⁻⁸, de los cuales solo 2.209 (1,8%) corresponden a malaria mixta, considerándose de baja prevalencia (5,7-9) (figura 1).

El gobierno colombiano acoge la Estrategia Técnica Mundial Contra la Malaria 2016-2030 basado en lo propuesto por la Organización mundial de la salud (OMS), buscando fortalecer la red de diagnóstico en un tiempo máximo de 48 horas posterior al inicio de síntomas e iniciar tratamiento a las 24 horas, para lograr la disminución de la transmisión, menor mortalidad y mejores desenlaces^{3,5,10}. Sin embargo, la varia-

1 Colsubsidio Clínica La Castellana, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-3223-0794>

2 Colsubsidio Clínica La Castellana, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-3520-8568>

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: nohora_patricia_b@hotmail.com

Recibido: 15/02/2026; Aceptado: 21/04/2026

Cómo citar este artículo: N.P. Bonilla Solano, et al. Malaria mixta importancia del diagnóstico oportuno en el desenlace clínico: reporte de caso. Infectio 2026; 30(3): 337-341

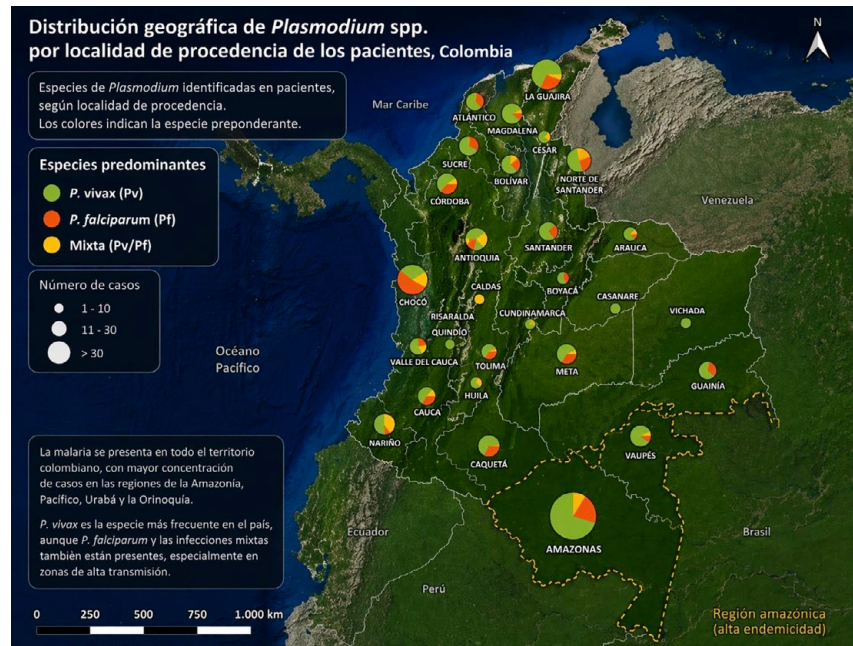


Figura 1. Distribución geográfica de las especies de *Plasmodium* según la localidad de procedencia de los pacientes en Colombia. Los marcadores indican la especie predominante en cada región: *Plasmodium vivax* (Pv), *Plasmodium falciparum* (Pf) y formas mixtas (Pv/Pf). Amazonas se destaca como zona de alta endemicidad.

bilidad en la distribución por edad, género y los cambios climáticos en las regiones donde predomina el vector imponen retos significativos a la sospecha clínica temprana.

El propósito de esta revisión es mostrar cómo los factores epidemiológicos, demográficos y ambientales pueden cambiar la presentación de la enfermedad en los macrofocos del país. A través de este análisis, se busca aportar información de calidad que aumente la sospecha clínica, lo cual puede optimizar las decisiones diagnósticas y terapéuticas en las áreas afectadas.

Descripción del caso

Hombre de 37 años, sin antecedentes médicos de importancia, procedente del departamento de Amazonas, quien consultó por primera vez el 24/10/2024 a centro médico de segundo nivel en Bogotá, por cuadro clínico de 10 días de evolución de mialgias, artralgias, cefalea global intensa, dolor abdominal generalizado y picos febriles cuantificados en 40 grados centígrados. Realizaron prueba de gota gruesa la cual confirmó diagnóstico de Malaria por *P. vivax*. Fue remitido a nuestra institución (Hospital de alta complejidad) tras 24 horas de seguimiento. Al examen físico de ingreso se evidenció hepatoesplenomegalia grado 2 e ictericia. A las 24 horas del diagnóstico, se inició manejo con cloroquina 250 mg vía oral (VO) día por 3 días y primaquina 15 mg VO día por 14.

Los resultados de los laboratorios iniciales se presentan en la tabla 1. El primer control con gota gruesa y frotis fino con tinción de Giemsa se realizó al tercer día de iniciado el tratamiento, de acuerdo con los protocolos vigentes del Instituto

Nacional de Salud y del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, evidenciando persistencia de la parasitemia por *P. vivax*, en esta prueba no se evidenció la presencia de *P. falciparum*.

El paciente persistía con fiebre, cefalea intensa y dolor abdominal, e inició con requerimiento de oxígeno por cánula nasal. Por la evolución, se consideró evaluar diagnósticos diferenciales, por lo que se ampliaron los estudios: Tomografía computarizada (TAC) de abdomen y pelvis con contraste evidenció hepatoesplenomegalia moderada (Grado 2), sin colecciones ni otros hallazgos relevantes, el Ecocardiograma transtorácico fue normal al igual que la Resonancia magnética (RM) cerebral simple. Los hemocultivos y el urocultivo fueron negativos. Elisa para VIH fue indeterminado con carga viral negativa, IgM para *Leptospira* fue indeterminada, con seguimiento posterior negativo. El HBsAg, los anticuerpos anti-VHC y la IgM para Dengue fueron negativos.

A los 7 días de iniciado el tratamiento antimalárico, el paciente presentó hipotensión (la cual respondió al manejo con volumen, sin requerimiento de soporte vasopresor ni de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos), dolor torácico atípico, disnea y aumento del requerimiento de oxígeno, configurando un cuadro compatible con compromiso hemodinámico. Se realizó AngioTAC de tórax el cual fue negativo para embolismo pulmonar y sin evidencia de consolidación pulmonar. En los paraclínicos se evidenció hemograma con anemia leve de volúmenes normales, trombocitopenia moderada, perfil hepático con transaminasas elevadas y función renal con lesión renal aguda KDIGO I. Por el deterioro clínico, sin encontrar otro diagnóstico alterno con los estudios

previamente realizados, se consideró la posibilidad de malaria complicada, así como la presencia de infección mixta por otra especie de *Plasmodium*. Este último diagnóstico no fue contemplado inicialmente en el lugar de remisión ni en nuestra institución debido al comportamiento epidemiológico del parásito en Colombia (La malaria Mixta es más común en el Pacífico y no en el Amazonas, donde se contagió el paciente), pero especialmente, a la ausencia de visualización de otra especie en la gota gruesa inicial ni en el control del tercer día. Es importante precisar que la cuantificación parasitaria reportada (8600 parásitos/uL de sangre) sugiere una carga parasitaria significativa; sin embargo, como fue extra-institucional se desconoce si se obtuvo mediante gota gruesa sola o con frotis fino, dado que este último permite una mejor estimación no solo de la parasitemia, sino también de la especie. Se realizó gota gruesa con frotis fino de control del día siete, la cual evidenció la presencia de *P. falciparum* (figura 2), por lo que se inició tratamiento con Artemether/Lumefantrina 20/120 mg vía oral (6 dosis según protocolo) manteniendo Primaquina hasta completar 14 días.

A las 24 horas de iniciado el esquema con Artemether/Lumefantrina, el paciente presentó notable mejoría clínica, con tendencia a la normalización de los parámetros paraclínicos (tabla 2). Los controles posteriores de gota gruesa realizados en los días 14 y 21 fueron negativos.

Se realizó una revisión de la literatura con el objetivo de identificar y analizar reportes de malaria mixta en zonas endémicas de América latina y particularmente en Colombia. Para ello, se efectuó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, EMBASE, LILACS, Google Scholar y Cochrane Library. La estrategia de búsqueda de términos DeCS utilizada fue: "Malaria", "*Plasmodium falciparum*", "*Plasmodium vivax*", "Latinoamérica" y "Colombia", así como el término MeSH "mixed malaria". Se identificaron un total de 4.050 registros, de los cuales se seleccionaron 10 estudios (retrospectivos y prospectivos) que reportaran la incidencia o características de malaria mixta en zonas endémicas de Latinoamérica, con énfasis en Colombia y regiones fronterizas. Se incluyeron estudios publicados entre 2014 y 2024, en idioma español.

Discusión

La malaria es endémica y de interés en salud pública en Colombia, por ende, se encuentra bajo vigilancia epidemiológica. Constituye un desafío ya que gran parte del país tiene condiciones socioculturales, climáticas, geográficas y de alta migración (circulación temporal de personas procedentes de África y Venezuela) que son idóneas para su propagación¹.

La transmisión del vector está asociada a cambios ambientales derivados de la minería ilegal (oro, coltán), la creación de cuerpos de agua poco profundos, la deforestación, el cultivo de coca y el desplazamiento poblacional².

Tabla 1. Parámetros hematológicos y bioquímicos al ingreso en paciente con malaria mixta

Parámetro	Valor	Unidad de medida
Leucocitos	3.49	10 ³ /uL
Hemoglobina	16.3	g/dL
Plaquetas	105.000	10 ³ /uL
Bilirrubina total	2.20	mg/dL
Bilirrubina indirecta	1.14	mg/dL
TGO	65	U/L
TGP	99	U/L
Fosfatasa alcalina	170	U/L
Creatinina	1.27	mg/dL
Gota gruesa - Plasmodium vivax	880	u/L sangre
Dengue Anticuerpo IgM – Índice de corte	Negativo – 2.86	< 9

Valores de referencia según laboratorio institucional. TGO: aspartato aminotransferasa (AST); TGP: alanina aminotransferasa (ALT)

El comportamiento de las lluvias influye, las mayores precipitaciones generan criaderos de mosquitos del género *Anopheles*¹⁰.

Estudios prospectivos mostraron mayor prevalencia en hombres (55.4% - 65%), ya que realizan más labores en el exterior (agricultura - minería - cuidado de animales), teniendo más riesgo de contacto con el vector². Los pacientes con infección mixta están entre los 8 a 37 años y tuvieron una media de 8 días de enfermedad², lo cual se correlaciona con el paciente de nuestro caso.

En Colombia, la prevalencia de *P. vivax* es mayor en Tierralta y Buenaventura, y de *P. falciparum* en Quibdó y Tumaco^{8,10}. Según datos del informe del Instituto Nacional de Salud para Malaria (2020), la infección por Malaria Mixta se presenta con mayor frecuencia en Chocó y Bolívar, con baja presentación en el Amazonas, donde se contagió nuestro paciente, por lo cual este caso resalta el impacto del cambio climático y los fenómenos migratorios ya descritos en las variaciones del comportamiento epidemiológico de la enfermedad.

El estándar de oro (*Gold Standard*) para el diagnóstico de malaria es el examen microscópico de sangre periférica mediante gota gruesa y extendido fino con tinción de Giemsa. La gota gruesa permite detectar la presencia de *Plasmodium*

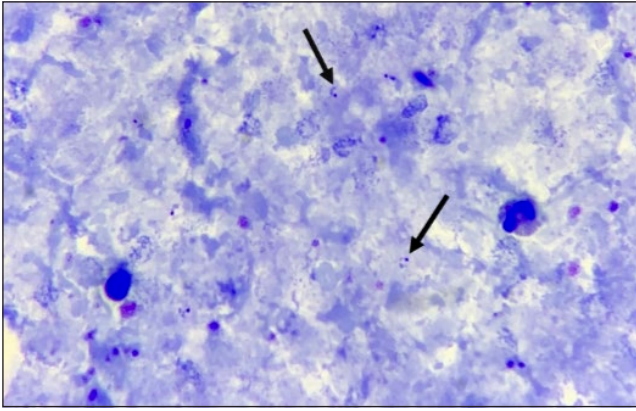


Figura 2. Gota gruesa de sangre periférica que evidencia la presencia de trofozoítos de *Plasmodium falciparum* (señalados con flechas). La muestra fue tomada posterior a la persistencia de síntomas y falta de mejoría clínica del paciente, lo que incrementó la sospecha de infección por *P. falciparum*. Tinción con Giemsa. Imagen obtenida a un aumento de 400x.

y realizar la cuantificación inicial de la carga parasitaria, mientras que el frotis fino es esencial para la identificación de la especie y la caracterización de la morfología parasitaria; ambos son determinantes para la clasificación clínica (leve, moderada o severa) y la elección del esquema terapéutico^{5,6,8,10}. Sin embargo, en zonas de baja transmisión se han reportado casos de parasitemias subdiagnosticadas, por lo que la experticia del microscopista es fundamental para un diagnóstico adecuado. Adicionalmente, las pruebas de diagnóstico rápido basadas en la detección de antígenos parasitarios constituyen una herramienta útil en contextos donde no se dispone de microscopía o es de difícil acceso, aunque no reemplazan el examen microscópico. Se ha planteado el uso de PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) no obstante, esta técnica es de uso limitado en nuestro medio (5,6,8,10).

Dentro de las manifestaciones clínicas la fiebre es la más frecuente (91,36%-96,5%), escalofríos (91,3%), cefalea (38,4%-90,6%) mialgias (36,4%), dolor abdominal (28,48%), náuseas/ emesis (28,4%), ictericia (16,2%), astenia y adinamia (2-4,9,10); todos estos síntomas los presentó nuestro paciente.

Las complicaciones reportadas en la literatura son: hematólogicas (43%) dadas por trombocitopenia (22%), anemia (12%) y/o leucopenia, seguidas de compromiso hepático (10,1% - 40%), renal (19%), pulmonar (8%) y cerebral (7%)^{2,9,10}, de las cuales, las tres primeras se evidenciaron en nuestro caso y con el tratamiento animalárico resolvieron por completo.

En cuanto a mortalidad, la mayoría corresponde a *P. falciparum* (57,7 %), seguido de *P. vivax* (38,5 %) y malaria mixta (3,8 %) ¹⁰.

La identificación temprana de la infección aumenta la probabilidad de supervivencia⁴, la cual es una consideración crucial pues al no lograr la identificación microbiológica de *P. falciparum* en las dos primeras gotas gruesas, no se pudo ofrecer tratamiento temprano al paciente para este tipo de *Plasmodium* y el cuadro clínico empeoraba sin tener claridad diagnóstica.

Este trabajo pone en evidencia cambios recientes en la distribución geográfica de la transmisión de la malaria. En este contexto, se observa la aparición de *P. falciparum* en una región donde históricamente predominaba *P. vivax* (Como en el Amazonas, donde se contagió el paciente de este caso), lo que sugiere modificaciones en los patrones de prevalencia de las especies de *Plasmodium*. Estas variaciones favorecen la configuración de zonas de transmisión mixta, y en consecuencia, podrían incrementar la incidencia de casos de este tipo de malaria. Este escenario resalta la importancia de conocer la patología, los síntomas y optimizar los métodos diagnósticos. Asimismo, subraya la necesidad de mantener un alto índice de sospecha clínica incluso en contextos epidemiológicos que se apartan de los patrones tradicionales ya descritos.

En conclusión, este reporte de caso aporta información muy valiosa desde el punto de vista clínico, mostrando que el diagnóstico de malaria mixta continúa siendo un desafío en áreas endémicas. La integración de una anamnesis detallada, del conocimiento de la distribución geográfica del parásito y de un examen físico minucioso permiten establecer una sospecha clínica temprana, la cual es el factor determinante para realizar diagnóstico adecuado y así, ofrecer tratamiento oportuno, mejorar el pronóstico del paciente y reducir el riesgo de complicaciones y mortalidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. No aplica. Al tratarse de un reporte de caso clínico retrospectivo y observacional, no se realizaron experimentos ni intervenciones sobre seres humanos ni animales. El proceso se desarrolló siguiendo los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Asimismo, de conformidad con la normativa colombiana vigente (Resolución 8430 de 1993), esta tipología de

Tabla 2. Evolución de parámetros hematológicos y bioquímicos a los 14 días posterior al inicio de tratamiento en paciente con malaria mixta

Parámetro	Valor	Unidad de medida
Leucocitos	3.56	10 ³ /uL
Hemoglobina	10.8	g/dL
Plaquetas	133.000	10 ³ /uL
Bilirrubina total	0.54	mg/dL
Bilirrubina indirecta	0.14	mg/dL
TGO	38	U/L
TGP	72	U/L
Fosfatasa alcalina	170	U/L
Creatinina	1.09	mg/dL
Gota gruesa Día 14	Negativo	

estudio no requirió la formulación de un protocolo de investigación experimental ni la aprobación por parte de un comité de ética institucional.

Protección de poblaciones vulnerables. No aplica. El estudio no involucró la participación de menores de edad, personas con capacidades disminuidas ni ninguna otra población en condición de vulnerabilidad. Tampoco se publican fotografías que puedan revelar la identidad del participante.

Confidencialidad. Los autores declaran haber seguido minuciosamente los protocolos institucionales establecidos por la Red Colsubsidio (Clínica La Castellana) para el acceso y uso de los datos de la historia clínica con fines de investigación y divulgación científica. Se garantiza que los autores están en posesión del documento de consentimiento informado, debidamente firmado por el paciente tras haber recibido información suficiente y detallada sobre la naturaleza de esta publicación.

Privacidad. Los autores son responsables de garantizar el derecho a la privacidad del paciente, protegiendo rigurosamente su identidad de forma absoluta. No se han utilizado nombres, iniciales, números de historia clínica, fechas específicas que lo hagan identificable, ni ningún otro dato que pudiera comprometer su anonimato, tanto en la redacción del texto como en las imágenes clínicas presentadas. Se cuenta con la autorización firmada por escrito del paciente para la publicación, reproducción y divulgación de su caso en soporte papel.

Financiación. Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de ayuda económica ni financiación para la realización, redacción o publicación de este artículo.

Conflicto de intereses. Los autores declaran que no existe ningún tipo de relación económica, personal o institucional que pudiera sesgar, influir de manera inadecuada o generar un potencial conflicto de intereses en relación con el artículo remitido.

Agradecimientos. A la Red Colsubsidio y al personal asistencial de la Clínica La Castellana por el apoyo institucional, el acceso a la información clínica y las facilidades otorgadas para la documentación de este caso. De igual manera, expresamos nuestro agradecimiento a la Dra. Andrea E. Rodríguez H. y al Centro de Investigación de la Red Colsubsidio por su valiosa orientación y directrices en las etapas preliminares de este proyecto.

Declaración sobre uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que el contenido intelectual, el análisis clínico y la redacción textual de este manuscrito son fruto exclusivo de su producción académica y científica, habiendo utilizado únicamente herramientas web básicas para la optimización

del estilo y la búsqueda de sinónimos. Se declara el uso de herramientas de inteligencia artificial generativa exclusivamente para el diseño técnico y la vectorización de la Figura 1 (*Distribución geográfica de las especies de Plasmodium según la localidad de procedencia de los pacientes en Colombia*), asegurando que los datos epidemiológicos y de distribución espacial plasmados en ella reflejan fielmente la realidad científica reportada.

Contribución de los autores. Conceptualización: N.P.B.S.; Investigación y Curación de datos: N.P.B.S., N.R.S.; Redacción - Borrador Original: N.P.B.S., N.R.S.; Redacción - Revisión y Edición: N.P.B.S. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Referencias

1. World Health Organization. World malaria report 2022 [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado 18 Jun 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898>. <https://doi.org/10.2471/B09514>
2. Forero-Peña DA, Carrión-Nessi FS, Chavero M, Gamardo Á, Figueroa L, Camejo-Ávila NA, et al. The clinical-epidemiological profile of malaria patients from Southern Venezuela, a critical hotspot in Latin America. *Malar J* [Internet]. 2021 Sep 20 [citado 18 Jun 2026];20(1):375. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-021-03917-6>. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03917-6>
3. Ortiz OGP, Laín JSP. Perfil epidemiológico de pacientes con malaria que ingresan al Hospital Universitario Erasmo Meoz del municipio de Cúcuta, durante el periodo 2014–2021. *BISTUA Rev Fac Cienc Basicas* [Internet]. 2024 Jul 11 [citado 18 Jun 2026];22(2):1–7. Disponible en: <https://revistas.unipamplona.edu.co/index.php/BISTUA/article/view/2973>. <https://doi.org/10.24054/bistua.v22i2.2973>
4. World Health Organization. World malaria report 2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Disponible en: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2023-spreadview.pdf>. <https://doi.org/10.2471/B09146>
5. World Health Organization. World malaria report 2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 18 Jun 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086173>. <https://doi.org/10.2471/B09146>
6. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal: Semana 43 [Internet]. Bogotá: INS; 2023 [citado 18 Jun 2026]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2023_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_43.pdf
7. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal: Semana 52 [Internet]. Bogotá: INS; 2024 [citado 18 Jun 2026]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2024_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf
8. Vallejo AF, Chaparro PE, Benavides Y, Álvarez Á, Quintero JP, Padilla J, et al. High prevalence of sub-microscopic infections in Colombia. *Malar J* [Internet]. 2015 May 15 [citado 18 Jun 2026];14:201. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-015-0711-6>. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0711-6>
9. Valero-Bernal MV, Tanner M, Muñoz-Navarro S, Valero-Bernal JF. Proportion of fever attributable to malaria in Colombia: Potential indicators for monitoring progress towards malaria elimination. *Rev Salud Publica (Bogota)* [Internet]. 2017 Feb [citado 18 Jun 2026];19(1):45–51. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-0064201700010004. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n1.55933>
10. Arévalo-Herrera M, Lopez-Perez M, Medina L, Moreno A, Gutierrez JB, Herrera S. Clinical profile of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in low and unstable malaria transmission settings of Colombia. *Malar J* [Internet]. 2015 Apr 11 [citado 18 Jun 2026];14:154. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-015-0678-3>. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0678-3>