

## Tipificación del antígeno *Duffy* como método indirecto para identificar individuos asintomáticos de malaria

► Evelyn Alexandra Zuñiga-Sosa<sup>1a</sup>, María Fernanda Pullas-Bahamonde<sup>1a</sup>, Carolina Elizabeth Crespo-Proaño<sup>2b</sup>, Rosa F. Chiriboga-Ponce<sup>2ab\*</sup>

---

<sup>1</sup> Bioquímica Clínica.

<sup>2</sup> *Master*.

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, carrera de Bioquímica Clínica, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito. Ecuador.

<sup>b</sup> Centro de Investigación para la Salud en América Latina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito. Ecuador.

\* Autor para correspondencia.

### Resumen

En países considerados endémicos de malaria a pesar de las estrategias realizadas anualmente para el control y erradicación de esta enfermedad existen brotes aislados de malaria debido probablemente a portadores asintomáticos, presencia de individuos con fenotipo *Duffy* negativo o movimientos poblacionales. El sector “50 casas” de la provincia de Esmeraldas-Ecuador reúne todas estas características por lo que el objetivo de esta investigación fue determinar la presencia del fenotipo *Fy(a-b-)* y su relación con el *Plasmodium vivax*. Se realizó una encuesta a cada miembro de las familias participantes y luego de aceptado y firmado el consentimiento informado se tomaron muestras sanguíneas para la realización de pruebas serológicas en búsqueda de anticuerpos y antígenos de *P. vivax*, fenotipificación del sistema *Duffy* y pruebas de PCR en tiempo real para la determinación de ADN de *Plasmodium vivax* y *P. falciparum*. Los resultados demostraron que existe una asociación estadísticamente significativa entre el fenotipo *Duffy* y malaria por *P. vivax* ( $p < 0,05$ ). Ante esta situación los organismos de control deberán proponer nuevas estrategias para la detección de portadores asintomáticos y medidas preventivas para evitar nuevos brotes de malaria, así como determinar si *P. vivax* ha encontrado un nuevo mecanismo de invasión en individuos portadores del fenotipo *Fy(a-b-)*.

**Palabras claves:** *Duffy* \* malaria \* fenotipo \* *Plasmodium vivax*

*Duffy antigen typing as an indirect method to identify asymptomatic malaria individuals*

### Abstract

Despite the strategies carried out annually for the control and eradication in countries considered endemic for malaria, there are isolated outbreaks probably due to asymptomatic carriers. These involve the presence of individuals with *Duffy* negative phenotype or population movements. The neighbourhood “50 casas” of the province of Esmeraldas-Ecuador has all these characteristics, so the purpose of this research was to determine the presence of the *Fy(a-b-)* phenotype and its relationship with the *Plasmodium vivax*. A survey was carried out into each member of the participating families and after accepting and signing the informed consent, blood samples were taken to perform serological tests in search of antibodies and antigens of *P. vivax*. The phenotyping of *Duffy* system and real-time PCR tests for

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

DNA determination of *Plasmodium vivax* and *falciparum* was realized. The results showed that there is a statistically significant association between the Duffy phenotype and *P. vivax* malaria ( $p < 0.05$ ). In view of this situation, the control agencies should propose new strategies for the detection of asymptomatic carriers and preventive measures to hinder new outbreaks of malaria and determine if *P. vivax* has found a new invasion mechanism in individuals with the *Fy(a-b-)* phenotype.

**Keywords:** Duffy \* malaria \* phenotyping \* *Plasmodium vivax*

## Tipificação do antígeno Duffy como método indireto para identificação de indivíduos assintomáticos de malária

### Resumo

Nos países considerados endêmicos para malária, apesar das estratégias realizadas anualmente para o controle e erradicação desta doença existem surtos isolados de malária, resultantes provavelmente de portadores assintomáticos, presença de indivíduos com fenótipo Duffy negativo ou movimentos populacionais. O setor "50 casas" na província de Esmeraldas-Ecuador reúne todas essas características. Portanto o objetivo desta pesquisa foi determinar a presença de fenótipo *Fy(a-b-)* e sua relação com *Plasmodium vivax*. Foi realizada uma enquete para cada membro das famílias participantes e após a aceitação e assinatura do Consentimento informado, foram coletadas amostras de sangue para a realização de testes sorológicos em busca de anticorpos e antígenos do *P. vivax*. Além de testes de fenotipagem do sistema Duffy e PCR em tempo real para determinação de DNA de *Plasmodium vivax* e *P. falciparum*. Os resultados mostraram que existe uma associação estatisticamente significativa entre o fenótipo Duffy e a malária por *P. vivax* ( $p < 0,05$ ). Perante esta situação os órgãos de fiscalização terão que propor novas estratégias para a detecção de portadores assintomáticos e medidas preventivas para evitar novos surtos de medidas de malária bem como determinar se *P. vivax* tem encontrado um novo mecanismo de invasão em indivíduos portadores do fenótipo *Fy(a-b-)*.

**Palavras-chave:** Duffy \* malária \* fenótipo \* *Plasmodium vivax*

## Introducción

El sistema *Duffy* fue descrito por primera vez en los años 60, en un paciente hemofílico multitransfundido y desde entonces ha sido considerado de interés en reacciones transfusionales y como causante de la enfermedad hemolítica del recién nacido (1). Investigaciones posteriores consideraron al sistema *Duffy* como débilmente inmunogénico. Sin embargo, su polimorfismo antigénico permitió establecer patrones fenotípicos característicos entre los pobladores y su relación entre las comunidades, pero su interés creció notablemente al momento que fue relacionado con la dependencia antigénica del *Plasmodium vivax* para establecer una infección eritrocitaria (1). La presencia de los antígenos del sistema *Duffy* es necesaria para que *P. vivax* pueda invadir las células eritrocitarias y causar la enfermedad (2) (3), por lo que se consideró que el efecto protector innato a la malaria estaría relacionado con la estructura de la membrana del eritrocito y la respectiva ausencia de estos antígenos (4). Es decir, el fenotipo *Duffy* negativo al no presentar esta proteína o receptor de quimiocinas impide la unión del merozoíto a la superficie de la membrana eritrocitaria y por consiguiente, no se produce la infección malárica (5). A pesar de la importante

evidencia clínica y epidemiológica en relación con la protección contra *P. vivax* en individuos carentes de estos antígenos, otros estudios han sugerido la existencia de infección por esta especie en ausencia de la expresión de la proteína (*Fy*), fenómeno que indica que el parásito ha evolucionado en su forma de infección a los eritrocitos (2) (3). En Ecuador existe poca información relacionada con los fenotipos del sistema *Duffy* en pobladores de zonas endémicas de malaria, por lo que el objetivo principal de este estudio fue identificar las combinaciones fenotípicas en los pobladores y determinar si aquellos que poseen el fenotipo *Fy(a-b-)* han desarrollado una inmunidad innata ante el parásito y se han convertido en portadores asintomáticos o si se encuentran infectados y han desarrollado la enfermedad como lo menciona la publicación de Ntumngia, et al. (6).

## Materiales y Métodos

Es un estudio de tipo descriptivo transversal de asociación de variables llevado a cabo en el sector "50 casas" de Esmeraldas, zona ecuatoriana endémica de malaria. Se analizaron un total de 384 muestras de pobladores (60 familias) oriundos de la región. La hipótesis planteada

fue: el sistema eritrocitario *Duffy* negativo está presente en los individuos asintomáticos de malaria por *P. vivax*.

### Autorización y consentimiento informado

Se obtuvo la aprobación para esta investigación de la Directora Distrital de Salud 080D1-Esmeraldas. El consentimiento informado fue aprobado por el comité de bioética CEISH número 106-CEI.

*Encuestas:* se realizó una encuesta al jefe de hogar de las familias que intervinieron en el estudio y que cumplían con el criterio de inclusión de ser residentes del sector "50 casas" por un mínimo de tres años debido a que en esta zona existe movimiento poblacional en gran escala.

### Pruebas de Laboratorio-Fase preanalítica y control de calidad

Se realizó el control de calidad de los antisueros (*anti-Fy<sup>a</sup>* y *anti-Fy<sup>b</sup>*) siguiendo la metodología del Manual Técnico de la Asociación Americana de Bancos de Sangre, 2012. Tarjetas DG Gel Coombs Lote 15026.01 Grifols, fueron examinadas y validadas de acuerdo con las recomendaciones especificadas en el inserto de la casa comercial.

### Identificación del sistema *Duffy*

Se utilizó la metodología en gel con antiglobulina humana (DG GEL® Coombs) y antisueros *anti-Fy<sup>a</sup> - Fy<sup>b</sup>* *Blood grouping reagent-ALBA sera REFz151U Quotiente-Bio-diagnostics* previamente validados.

*Control interno:* se emplearon células comerciales de fenotipo conocido *Fy(a+b+)* del panel ID-DiaPanel-P BIO-RAD.

### Pruebas para detección de antígenos y anticuerpos de malaria

Para la detección de antígenos se utilizó la prueba inmunocromatográfica *Diagnostic Malaria Antigen (SD BIOLINE Malaria rapid test (P.f/p.v))* y para la identificación de anticuerpos contra malaria se empleó la prueba inmunoenzimática Diapro Elisa Ab (*Malaria Ab3 rd Immunoassay* para *Plasmodium* sp. en suero o plasma humano. Code MALAB. CE 96/192/480/960 Tests), en cada ensayo se incluyeron controles internos de pacientes diagnosticados como positivos y negativos para malaria por *P. vivax* y *P. falciparum*.

### Amplificación del ADN

Se utilizó la prueba de PCR-Tiempo Real para analizar todas las muestras con fenotipo *Fy(a-b-)* con resultados reactivos y no reactivos en ELISA, la técnica de amplificación fue realizada en base al estudio de Carvalo, *et al.* (2).

### Realización de la prueba de PCR

Se utilizó Gold TaqMan para detectar *P. falciparum* y *P. vivax* mediante sondas marcadas bajo las siguientes condiciones: 10 min a 94 °C para lograr una actividad AmpErase uracil-N-glicosilasa óptimo, 15 seg a 94 °C para activar la ADN polimerasa AmpliTaq Gold, y 1 min a 59 °C durante 55 ciclos. Cada experimento incluyó una mezcla de reacción sin ADN, una muestra humana sin la enfermedad como control negativo y controles positivos para las especies de *P. vivax* y *P. falciparum* (2).

### Lectura de los resultados

Se basó en la amplificación de las muestras que contenían los antígenos parasitarios mediante la interpretación de las curvas de *melting*.

### Análisis estadístico

Programa IBM SPSS Statistic V0.22; estadística descriptiva para representación de las medidas de frecuencia. La relación entre las variables categóricas fue analizada mediante la prueba estadística de independencia *chi-cuadrado* con un intervalo de confianza del 95% que lleva implícito un valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Sistema eritrocitario *Duffy*

El análisis de resultados mostró la presencia de las cuatro combinaciones fenotípicas del sistema eritrocitario *Duffy* en los pobladores del sector "50 casas" de la provincia de Esmeraldas. El de mayor frecuencia fue el fenotipo *Fy(a-b-)* 39,8%, seguido del *Fy(a+b-)* con un porcentaje del 35,2%. (Tabla I). Al relacionar los fenotipos del sistema eritrocitario *Duffy* y la etnia de los pobladores se estableció que el fenotipo *Fy(a-b-)* estaba relacionado con individuos que se identificaban con la etnia afroecuatoriana (130/384)  $p < 0,01$ , en los pobladores que se reconocían como mestizos el fenotipo más común fue el *Fy(a+b-)*, mientras que el fenotipo *Fy(a+b+)* estaba distribuido tanto en pobladores mestizos como en afroecuatorianos (Tabla II).

El número de familias que intervinieron en este estudio fue de 60, y se identificó que únicamente en 3(2%) familias los miembros presentaron los cuatro fenotipos del sistema *Duffy* incluido el fenotipo *Fy(a-b-)*; en 11(7%) familias se expresaron tres fenotipos *Duffy* y en 32 (20%) había integrantes que expresaban únicamente el fenotipo *Fy(a-b-)*; los restantes grupos familiares presentaron dos fenotipos del sistema *Duffy* (Figura 1).

Tabla I. Frecuencia de fenotipos del sistema Duffy

Fenotipo	Frecuencia	Porcentaje
Fy(a-b-)	153	39,8
Fy(a-b+)	67	17,4
Fy(a+b-)	135	35,2
Fy(a+b+)	29	7,6
Total	384	100

### Malaria y sistema eritrocitario Duffy

Setenta y ocho individuos mencionaron que fueron diagnosticados de malaria una sola vez en su vida, de los cuales treinta y cuatro presentaron el fenotipo Fy(a-b-) y resultados reactivos para la presencia de anticuerpos IgG anti-malaria. En contraste de los 262 pobladores que mencionaron no haber padecido episodios de malaria, 111 eran portadores del fenotipo Fy(a-b-) y 43 de estos fueron reactivos en la prueba de EIA anti-malaria IgG, indicativo de inmunidad contra Plasmodium spp. (Tabla III).

Las 43 muestras reactivas para anticuerpos anti-malaria fueron ensayadas por PCR en tiempo real y se detec-

tó que 2/43 (4,65%) y 1/43 (2,32%) de ellas presentaban ADN de P. vivax y P. falciparum respectivamente. En contraste, en las muestras con fenotipo Fy(a-b-) y negativas para anticuerpos en pruebas de EIA se identificó que 9/111 (8,10%) tenían ADN del Plasmodium vivax y 5/111 (4,54%) para P. falciparum (Tabla IV).

### Análisis de asociación de variables

Se determinó que la correlación entre el fenotipo Fy(a-b-) y la no presencia de malaria por P. vivax era estadísticamente significativa (p<0,01). De los 11 pobladores que fueron positivos para la presencia de ADN de Plasmodium vivax, 8 mencionaron en la encuesta no haber padecido episodios de malaria, mientras que 3 reconocieron haber sido diagnosticados de malaria al menos una vez en su vida, pero se desconoce si fue ocasionada por Plasmodium falciparum, lo que constituye una limitante del estudio realizado.

Sin embargo, con los datos obtenidos y con una probabilidad de p<0,01 se acepta la hipótesis de que los pobladores del sector “50 casas” con fenotipo Duffy Fy(a-b-) eran portadores asintomáticos de malaria y que algunos de ellos habían sufrido episodios de malaria por lo menos una vez en su vida.

Tabla II. Relación entre la etnia de los pobladores de “50 casas” de la provincia de Esmeraldas y el fenotipo Duffy.

Fenotipos (Duffy)	Etnia						p-valor
	Mestizos	%	Negros	%	Blancos	%	
Fy(a+b+)	9	9,37	20	6,89			0,01
Fy(a+b-)	41	42,70	93	32,06	1	100,0	0,01
Fy(a-b+)	20	20,83	47	16,20			0,05
Fy(a-b-)	26	27,08	130	44,82			0,01

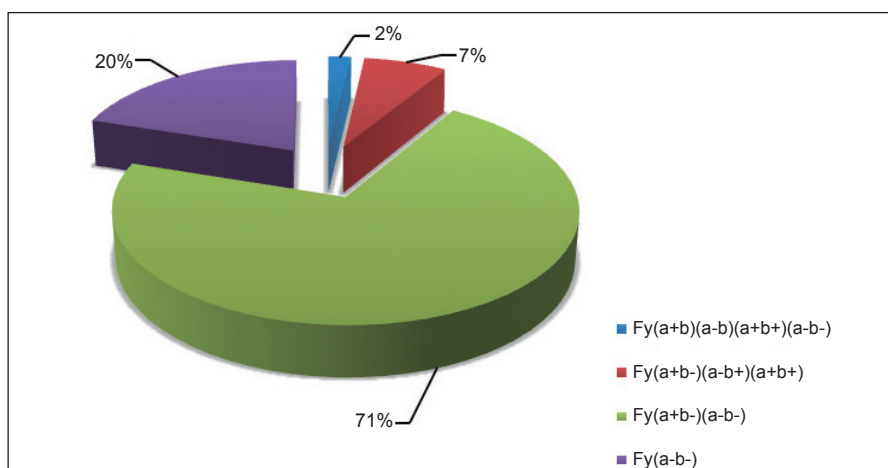


Figura 1. Distribución porcentual de los fenotipos del sistema Duffy en familias del sector “50 casas”.

Tabla III. Número de veces que los pobladores del sector "50 casas" mencionan tener malaria, su relación con el fenotipo Duffy y resultados de pruebas serológicas.

N° de veces que sufrió malaria	Fenotipo Duffy					Resultados			
						Pruebas PDR		Pruebas de EIA	
	n	Fy(a+b+)	Fy(a+b-)	Fy(a-b+)	Fy(a-b-)	Positivo	Negativo	Reactivo	Negativo
1	78	2	33	9	34	0	78	37	41
2	19	3	11	3	2	0	19	13	6
3	14	3	2	6	3	0	14	11	3
4	7	1	1	3	2	0	7	6	1
5	2	1	1	0	0	0	2	0	2
7	1	0	0	1	0	0	1	1	0
8	1	0	0	0	1	0	1	1	0
No sufrió malaria	262	20	86	45	111	0	262	43	219

Tabla IV. Relación entre fenotipo Duffy negativo, resultados EIA y PCR-RT de los pobladores del sector "50 casas" de la provincia de Esmeraldas.

Fy(a- b-) n=154						
EIA			PCR-RT			
	n	%	<i>P. vivax</i>	%	<i>P. falciparum</i>	%
Reactivos	43	27,93	2	4,65	1	2,32
No Reactivos	111	72,07	9	8,10	5	4,50
p<0,01						

## Discusión y Conclusiones

El fenotipo Fy(a-b-) es prevalente en los habitantes de etnia negra y confiere un efecto protector a infecciones parasitarias por *P. vivax* (7) aunque son susceptibles a otras especies de *Plasmodium*. En este estudio se estableció que los habitantes del sector "50 casas" presentaban el fenotipo Fy(a-b-) en un 39,8% de los pobladores, de los cuales 130 se identificaron étnicamente como "negros" y 26 como "mestizos", con lo que se confirma la teoría establecida por muchos autores sobre la relación del fenotipo Fy(a-b-) y la etnia negra (1) (2) (7). De este modo, la distribución global de este fenotipo señala una elevada prevalencia en África, mientras que en América se identificó en un 6%, en Asia en un 3,12% y en Europa solo en un 0,15%. Contrariamente, el fenotipo Fy(a+b+) está presente en todo el mundo en aproximadamente un 0,29% (1). En este estudio se determinó una prevalencia de 7,6% de este fenotipo.

Para que se produzca la fase eritrocitaria del *P. vivax* se requiere de la invasión a los reticulocitos que expresan los antígenos del grupo sanguíneo Duffy (7). Tres (2%) de las 60 familias que intervinieron en el estudio fueron portadoras de los 4 fenotipos característicos de

este sistema Fy(a+b+)(a+b-)(a-b+)(a-b-), 2 (7%) expresaron los tres fenotipos, 14 (23%) dos fenotipos y 32 (20%) eran portadoras del fenotipo Fy(a-b-). Cavasini, *et al* identificaron que en áreas en las que se presentaba heterogeneidad del sistema Duffy se diagnosticaron infecciones de *P. vivax* en individuos carentes de los antígenos Fya y Fyb debido probablemente al constante contacto con vectores infectados (8). De igual manera las observaciones realizadas en el estudio de Ménard *et al.*, mostraron evidencias de que *P. vivax* era capaz de producir infección y enfermedad en individuos con fenotipo Fy(a-b-) (9). Por el contrario, en Nueva Guinea, los individuos portadores de este fenotipo mostraron una baja prevalencia de la infección por *P. vivax* (9).

Actualmente se ha postulado evidencia que indica que el *P. vivax* ha encontrado una nueva vía de invasión en personas Fy(a-b-). Esta relación se encontró en algunas regiones en el mundo: en el oeste de Kenia, región occidental de la amazonia en Brasil, en Madagascar, en Guinea Ecuatorial y Angola lugares en los que se han reportado casos de malaria en individuos portadores del fenotipo Duffy negativo (2) (8) (10).

Para determinar si los pobladores de sector "50 casas" presentaban inmunidad anti-IgG contra la malaria se

realizaron pruebas serológicas utilizando la metodología de enzimoimmunoensayo (EIA). A pesar de que esta metodología de tamizaje proporciona resultados presuntivos de malaria por *P. vivax*, es un indicativo de la respuesta inmune humoral del individuo. Castillo y Ramírez, sugirieron que las pruebas de detección de malaria debían ser elegidas de acuerdo con la población; así en zonas endémicas deben utilizarse pruebas de alta sensibilidad y especificidad debido a que la aparición de anticuerpos comienza en pocos días y aumenta de manera significativa en pocas semanas, y persiste por meses o inclusive años en pacientes semi-inmunes de zonas endémicas (11); en este estudio se determinaron 77 individuos con resultados reactivos por EIA.

También es común la presencia de anticuerpos anti-malaria en individuos que padecen episodios de malaria repetitivos y que habitan en áreas endémicas dando lugar al desarrollo de una inmunidad parcial (12). En este estudio, 42 pobladores mencionaron haber padecido episodios de malaria y fueron reactivos para anticuerpos anti-malaria EIA. De acuerdo con la literatura la inmunidad parcial impide las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los pobladores de “50 casas” portadores del fenotipo *Duffy* *Fy(a-b-)* mencionaron en la encuesta no haber padecido episodios de malaria, sin embargo dos de ellos fueron positivos para la presencia del ADN de *P. vivax*.

Las infecciones asintomáticas por *P. vivax* son el principal problema en muchas regiones del mundo, debido a que existen individuos con inmunidad natural que puede deberse a anomalías congénitas de los glóbulos rojos como lo es la ausencia de antígeno *Duffy* (inmunidad protectora), o al constante estímulo de los antígenos parasitarios en zonas hiperendémicas. Esta inmunidad aunque no es protectora, evita las complicaciones de la enfermedad y aumenta así el número de portadores asintomáticos dentro de una población (13) (14). En el sector “50 casas” se evidenció que existen individuos portadores del fenotipo *Fy(a-b-)* con resultados reactivos en EIA y positivos en la prueba molecular de detección de ADN de *P. vivax*, lo cual permitió entender que existe una inmunidad protectora la que debería verificarse.

Existe gran evidencia que indica que la invasión eritrocitaria por *P. vivax* se da a través del sistema *Duffy* (5), lo que concuerda con este estudio que determinó que el fenotipo *Fy(a-b-)* y malaria asintomática están asociadas ( $p < 0,01$ ). King, et al. determinaron una relación del antígeno *Fya* con la protección de sufrir episodios de malaria, mientras que el *Fyb* se asoció con un mayor riesgo de presentar la enfermedad (7). Los resultados de este estudio mostraron que existían 96 pobladores portadores del antígeno *Fy(b)* y 164 presentaban el antígeno *Fy(a)*, por lo que existe una inmunidad protectora

pero también un riesgo de transmisión de malaria en el sector. Por otro lado, estudios realizados en el vector de malaria “Anopheles” en zonas endémicas y pobladores *Duffy* negativos identificaron la presencia de *P. vivax* en el vector corroborando así la existencia de portadores asintomáticos de malaria (9). Este tipo de investigación debería realizarse también en zonas endémicas ecuatorianas.

Menard, et al. observaron una reducción significativa de la infección por *P. vivax* y malaria clínica en individuos *Duffy* negativos en comparación con los individuos que eran portadores del fenotipo *Duffy* (9). En los pobladores del sector “50 casas” está presente el fenotipo *Fy(a+b+)* que facilita la infección del *P. vivax* lo que ha ocasionado en los últimos meses la ocurrencia de brotes de malaria. A pesar de que se detectó ADN de *P. vivax* en los pobladores con fenotipo *Fy(a-b-)*, estos mencionaron en las encuestas que nunca habían sufrido episodios de malaria (hay que considerar que los habitantes de zonas endémicas reconocen la sintomatología de la enfermedad).

Se ha demostrado que la parasitemia de *P. vivax* se correlaciona con el riesgo de paludismo subclínico; sin embargo, los individuos portadores del fenotipo *Fy(a-b-)* y de zonas endémicas han desarrollado una inmunidad natural. De acuerdo con los datos obtenidos en este estudio podría suceder esto en los pobladores del sector “50 casas”. Sin embargo, esto no ocurre con el *P. falciparum* endémico de la región; éste ingresa a través de una proteína que actúa como receptora y es codificada por el gen BSG que pertenece a las superfamilias de inmunoglobulinas que dan lugar a los antígenos del sistema eritrocitario OK (15).

Finalmente, los resultados obtenidos en el presente estudio permitirán alertar al sistema de salud sobre nuevas formas de prevención de los brotes de malaria en zonas endémicas especialmente las relacionadas con *P. vivax*. También contribuirán a la creación de un nuevo algoritmo de detección y a considerar la factibilidad de fenotipificación del sistema *Duffy* en los bancos de sangre de regiones endémicas. También deben realizarse nuevos estudios en individuos *Duffy* negativos con resultados positivos para la presencia de *P. vivax*. De esta forma se determinará si existe una nueva forma de infección y si estos individuos presentan otro receptor como lo mencionan otros autores.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Centro de Investigación para la Salud en América Latina por facilitar sus instalaciones y equipos para la realización del trabajo, a la Dra. Nadia Bernal Zambrano, directora del Distrito 08D01 - Esmeraldas - Salud por permitirnos realizar el estudio en la zona y a la Dra. Alexandra Bennet y al Dr. Fabián Sáenz por la ayuda técnico-científica proporcionada.

## Correspondencia

Master ROSA F. CHIRIBOGA-PONCE

Avenida de la Prensa 48-100 y Río Topo - QUITO - Ecuador

Teléfono: 593-22991680

593-969011129

Fax: 593-22991689

Correo electrónico: rosychiriboga@puce.edu.ec

## Referencias bibliográficas

- Howes RE, Patil AP, Piel FB, Nyangiri OA, Kabaria CW, Gething PW, *et al.* The global distribution of the Duffy blood group. *Nat Communications* 2011; 2: 1-10.
- Carvalho TA, Queiroz MG, Cardoso GL, Diniz IG, Silva AN, Pinto AY, *et al.* *Plasmodium vivax* infection in Anajás, State of Pará: no differential resistance profile among Duffy-negative and Duffy-positive individuals. *Malar J* 2012; 11: 1-6
- Zimmerman PA, Ferreira MU, Howes RE, Mercereau-Puijalon O. Red blood cell polymorphism and susceptibility to *Plasmodium vivax*. *Adv Parasitol* 2012; 81: 27-76.
- Pasvol G. Eroding the resistance of Duffy negativity to invasion by *Plasmodium vivax*? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 10: 953-4.
- Gonzalez L, Vega J, Ramirez J, Bedoya G, Carmona-Fonseca J, Maestre A. Relación entre genotipos del grupo sanguíneo Duffy e infección malarica en diferentes etnias de Choco-Colombia. *Colombia-Médica* 2012; 43:189-95.
- Ntumngia F, Thomson-Luque R, Torres LdM, Gunalan K, Carvalho L, Adams J. A novel erythrocyte binding protein of *Plasmodium vivax* suggests an alternate invasion pathway into Duffy-positive reticulocytes. *MBio* 2016; Aug 23; 7(4). Pii:C01261-16.doi 10.1128/mBio.01261-16.
- King C, Adams J, Xianli J, Grimberg B, McHenry A, Greenberg L, *et al.* Fya/Fyb antigen polymorphism in human erythrocyte Duffy antigen affects susceptibility to *Plasmodium vivax* malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 50: 20113-8.
- Cavasini CE, Mattos LC, Couto AA, Bonini-Domingos CR, Valencia SH, Neiras WC, *et al.* *Plasmodium vivax* infection among antigen-negative individuals from Brazilian Amazon region: an exception? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;10: 1042-4.
- Ménard D, Bardanas C, Bouchier C, Henry-Halldin C, Gray L, Ratsimbaoa A, *et al.* *Plasmodium vivax* clinical malaria commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 5967-71.
- Ryan JR1, Stoute JA, Amon J, Dunton RF, Mtalib R, Koros J, *et al.* Evidence for transmission of *Plasmodium vivax* among a Duffy antigen negative population in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 575-81.
- Castillo M, Ramírez C. Tamizaje de malaria en donantes de sangre de Cali, Colombia. *Biomédica* 2005; 25: 203-10.
- Knudson-Ospina A, Sánchez-Pedraza R, Pérez-Mazorra MA, Cortés-Cortés LJ, Guerra-Vega AP, Nicholls-Orejuela RS. Clinical and parasitological profiles of patients with non-complicated *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria in northwestern Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina* 2015; 63: 595-607.
- Valencia E, Calderón M, Fasabi M. Variabilidad genética y recurrencia de *Plasmodium vivax* durante la malaria asintomática en Mazán, Iquitos, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina* 2012; 73: 285-92.
- Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud y prevención Social. Informe técnico del proyecto: Prevalencia de malaria asintomática en donantes de bancos de sangre de Colombia 2012. CTIN 34-2011: 5-47.
- Cortés Buelvas A, Muñoz-Díaz E, León de González G. *Inmunohematología básica y aplicada*. 1ª edición. Santiago de Cali, Colombia: Feriva S.A 2014; 6:137-57.

**Recibido: 1 de agosto de 2018**

**Aceptado: 10 de enero de 2019**