



Evaluación de la actividad antimalárica de la cloroquina en combinación con extracto etanólico de *Curcuma longa* sp. en ratones infectados con *Plasmodium berghei*

Evaluation of the antimalarial activity of chloroquine in combination with aqueous extract of *Curcuma longa* sp. in mice infected with *Plasmodium berghei*

MARÍA E ACOSTA^{1*}, NEIRA GAMBOA DE DOMÍNGUEZ^{2*}, MARÍA A OSUNA^{3**}

Resumen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de combinaciones de fármacos antimaláricos con compuestos de mecanismos terapéuticos complementarios, incluidos los derivados de plantas medicinales. En concordancia con estas directrices, se evaluó el potencial de la cloroquina (CQ) y de su combinación con el extracto etanólico de *Curcuma longa* (ECL) para potenciar la actividad antimalárica de la CQ. Se emplearon modelos de infección patente y no patente (Test de Peter) en ratones de la cepa INH infectados con *Plasmodium berghei*. Se administraron las combinaciones CQ 20 mg/kg + ECL 200 mg/kg y CQ 20 mg/kg + ECL 400 mg/kg. Durante 30 días se cuantificó la parasitemia, se registraron los días de sobrevivencia postinfección (DSP) y se monitoreó el peso corporal de los animales, comparándolos con controles infectados no tratados. Asimismo, se determinaron los niveles séricos de las enzimas ALT, AST y GGT con el fin de evaluar posibles efectos hepatotóxicos o hepatoprotectores. Los resultados demostraron que las combinaciones CQ20 + ECL200 y CQ20 + ECL400 resultaron significativamente más efectivas que la CQ20 sola para reducir la parasitemia y prolongar la sobrevivencia de los animales infectados. Estos hallazgos indican que el ECL posee actividad antimalárica intrínseca y actúa sinérgicamente con la CQ. El mantenimiento del peso corporal y de los valores séricos de ALT, AST y GGT dentro de rangos fisiológicos sugiere que el ECL no induce toxicidad aguda, ejerce un efecto hepatoprotector y no altera la ingesta alimentaria, el metabolismo ni la función intestinal. Además, sus propiedades antiinflamatorias podrían contribuir a mitigar el daño en los órganos blancos afectados por la infección malárica.

Palabras clave: *Plasmodium berghei*, cloroquina, extracto etanólico, *Curcuma longa* sp., actividad antimalárica

Abstract

The World Health Organization (WHO) recommends the use of combinations of antimalarial drugs with compounds that have complementary therapeutic mechanisms, including those derived from medicinal plants. In accordance with these guidelines, the potential of chloroquine (CQ) and its combination with the ethanolic extract of *Curcuma longa* (ECL) to enhance the antimalarial activity of CQ was evaluated. Patent and non-patent infection (Peter Test) models were used in INH-strain mice infected with *Plasmodium berghei*. The combinations CQ 20 mg/kg + ECL 200 mg/kg and CQ 20 mg/kg + ECL 400 mg/kg were administered. Parasitemia, post-infection survival (PIS), and body weight were monitored for 30 days and compared with untreated infected controls. Serum levels of the enzymes ALT, AST, and GGT were also determined to evaluate potential hepatotoxic or hepatoprotective effects. The combinations CQ20 + ECL200 and CQ20 + ECL400 were significantly more effective than CQ20 alone in reducing parasitemia and prolonging survival in infected animals. These findings indicate that ECL possesses intrinsic antimalarial activity and acts synergistically with CQ. The maintenance of body weight and serum ALT, AST, and GGT levels within physiological ranges suggests that ECL does not induce acute toxicity, exert a hepatoprotective effect, or alter food intake, metabolism, or intestinal function. Furthermore, its anti-inflammatory properties could help mitigate damage to target organs affected by malaria infection.

Keywords: *Plasmodium berghei*, chloroquine, aqueous etanolic, *Curcuma longa* sp., antimalarial activity

*Unidad de Bioquímica. Facultad de Farmacia. UCV. Caracas-Venezuela. Correspondencia: mariuacosta0103@gmail.com **Escuela José María Vargas. Facultad de Medicina. UCV. Caracas-Venezuela

Orcid: ¹0000-0003-0721-0046

²0009-0007-7077-7658

³0000-0001-9662-4405

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.6](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.6)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 01/04/2026

Aprobación: 30/04/2026

Rev. Fac. Farmacia 89(1): 63-80. 2026

Introducción

Los parásitos del género *Plasmodium* spp. producen una enfermedad infecciosa aguda y crónica de carácter endemo-epidémico, conocida como malaria. Existen más de 175 especies. Sin embargo, hasta el presente se ha reportado que sólo doce (12), infectan al hombre: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium cynomolgi*, *Plasmodium brasilianum* y *Plasmodium simium*, siendo el *Plasmodium falciparum* el causante de la forma más letal de la enfermedad (Oghenesuvwe y col., 2021; Gozalo y col., 2024; Jeyaprakasam y col., 2025).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó en su World Malaria Report 2024 que, para el año 2023, se estimaron 263 millones de casos de malaria y 597.000 muertes a nivel mundial, cifras que reflejan un incremento aproximado de 11 millones de casos respecto a 2022, con una mortalidad prácticamente estable. Cerca del 95% de las muertes ocurrieron en la Región de África de la OMS, donde persisten brechas críticas en el acceso a las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento. En la Región de las Américas, la OMS registró 568.000 casos de malaria y alrededor de 220 muertes, lo que mantiene una carga significativa en zonas amazónicas y en poblaciones rurales de difícil acceso. Se estima que 132 millones de personas continúan viviendo en áreas de riesgo de transmisión, lo que subraya la necesidad de fortalecer las intervenciones de vigilancia, control vectorial y acceso oportuno al tratamiento. En respuesta a este escenario, la OMS mantiene vigente la Estrategia Técnica

Mundial contra la Malaria 2016-2030, que orienta los esfuerzos globales hacia la reducción sostenida de la incidencia y la mortalidad. Entre sus directrices prioritarias se incluyen: el desarrollo y despliegue de vacunas antimaláricas más eficaces, la intensificación del control vectorial, la síntesis y evaluación de nuevos fármacos antimaláricos seguros y efectivos, el reposicionamiento de medicamentos con potencial antimalárico, la identificación de nuevos blancos terapéuticos, y el uso racional de combinaciones farmacológicas para potenciar la eficacia, garantizar sinergismo y retrasar la aparición de resistencia a los tratamientos convencionales.

En este sentido se han evaluado las combinaciones entre antimaláricos convencionales con antibióticos (Siribhadra y col., 2022), antihistamínicos (George y col., 2022), bloqueantes de los canales de calcio (Martiney, 1995) antipiréticos (Deharo y col., 2003; Acosta y Gamboa, 2017) y el uso de plantas medicinales con propiedades antioxidantes (Acosta y col., 2025); con la finalidad de revertir la resistencia a las aminoquinolinas, fundamentalmente, o potenciar el efecto antimalárico empleado en la combinación. Además de ser más accesibles y de menor costo.

La *Cúrcuma longa* sp. pertenece a la familia Zingiberaceae, del género Cúrcuma, que comprende aproximadamente 130 especies, distribuidas ampliamente en zonas tropicales y subtropicales, incluyendo países asiáticos como China, Tailandia, Indonesia y Japón, entre otros. Esta especie se cultiva en climas cálidos. Morfológicamente, la cúrcuma es una hierba perenne que alcanza una altura

aproximada de 1 a 1,5 m. Sus hojas son generalmente oblongas a elípticas, de 30 a 50 cm de largo y de 15 a 18 cm de ancho, de color verde oscuro en el haz y verde pálido en el envés. Las flores presentan pétalos de color amarillo pálido con una cubierta violácea, complementados por brácteas verdes de color púrpura. Los rizomas (tallos subterráneos) están bien desarrollados y agrupados, con numerosas ramas, ovalados o cilíndricos, de color naranja o amarillo, con aroma balsámico y sabor amargo (Tian y col., 2025) (Figura 1).

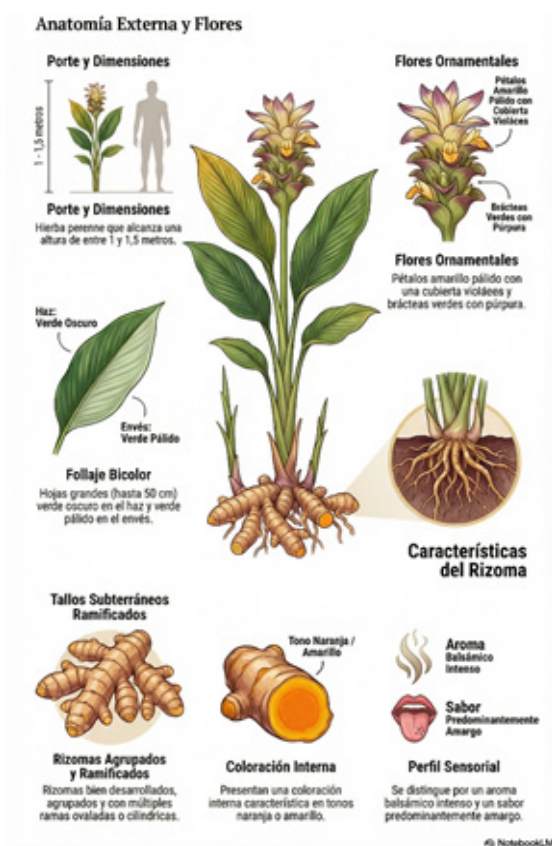


Figura 1. *Curcuma longa* sp. Creado en Google Notebook con descripciones detalladas del autor

La *Curcuma longa* sp. contiene curcumina, principal metabolito con una

composición de 77% bisdemetoxicurcumina, 3% bisdemetoxicurcumina y 17% demetoxicurcumina, además de otros componentes activos, aceites esenciales, fenoles, taninos, terpenos y alcaloides. Estudios *in vivo* e *in vitro* han señalado que los extractos alcohólicos de *Curcuma longa* sp. presentan actividad antimalárica al disminuir en más del 80% la densidad parasitaria frente a la cepa de *Plasmodium berghei* en ratones (Fahira y col., 2023; Arroyo-Acevedo y col., 2016).

Además de su efecto antimalárico, la cúrcuma actúa como antiinflamatorio, antioxidante, antidiabético, neuroprotector, antimicrobiano y antitumoral, demostrando su uso contra bacterias, hongos, virus y parásitos; inhibe la resistencia a fármacos, y los procesos de transcripción y replicación del material genético, actúa sobre la síntesis del ergosterol en la membrana celular causando alteraciones morfológicas y lisis celular, impiden la formación de trofozoitos en el ciclo de vida del *Plasmodium* y aumenta las especies reactivas de oxígeno y por ende, el estrés oxidativo causando la muerte de los microorganismos. La curcumina activa la c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y la quinasa p38, mientras que inhibe la quinasa regulada por ERK (ERK) y el factor nuclear kappa β (NF- κ β), lo que causa una disminución de la masa tumoral (Tian y col., 2025).

Por ello, el objetivo del presente trabajo es evaluar la actividad antimalárica de la combinación del extracto etanólico de *Curcuma longa* sp. (ECL) con el fármaco antimalárico cloroquina (CQ). La selección de ECL se basó en sus numerosos efectos farmacológicos.

Materiales y Métodos

ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se utilizaron ratones macho de la cepa INH, con pesos comprendidos entre 18 y 20 g, provenientes del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (MPPS, Caracas). Los animales fueron mantenidos en cajas de plexiglás, con 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, y se les proporcionó agua y alimento (Ratarina®) *ad libitum*. La investigación cumplió con las normas de bioética contenidas en la Guía "Principles of Laboratory Animal Care" (Principios de cuidados de animales de laboratorio) (Anónimo, 1985).

Se utilizó *Plasmodium berghei* (cepa ANKA) sensible a CQ, la cual se mantuvo mediante pasajes sucesivos de ratones infectados a ratones sanos.

La dosis de Cloroquina (CQ) SIGMA-Aldrich Chemical Co. Lote 109H1097. La dosis de CQ fue seleccionada con base en un estudio *in vivo* en ratones (Acosta y col., 2022), en el que la CQ mostró efectos antimaláricos a una dosis de 20 mg/kg de peso por vía i.p.

Las muestras de rizomas de *Curcuma longa* sp. fueron obtenidas en la población de Carrizal, estado Miranda.

Procedimiento para la preparación del extracto el extracto etanólico liofilizado de *Curcuma longa* sp.

Los rizomas seleccionados (500 g), se lavaron, y sin la corteza externa, se cortaron en trozos pequeños y se maceraron en 820 mL de etanol a 96 °C durante 48 horas. Posteriormente, la solución fue filtrada a través de papel de filtro Whatman

No.1 y sometida a liofilización para obtener un polvo amarillo intenso (325 g). Este extracto fue denominado extracto etanólico de *Curcuma longa* sp. (ECL). Se prepararon concentraciones de 200 y 400 mg/kg disueltos en una solución agua/etanol (3:1) y se inyectaron en ratones para determinar el efecto antimalárico de *Curcuma longa* sp. (Bahir y col., 2012). Se seleccionaron las dosis de 200 y 400 mg/kg porque coinciden con estudios *in vivo* en ratones a dichas dosis (Olanlokun y col., 2021). Para el estudio se utilizaron las siguientes dosis, expresadas en mg/kg de peso, CQ 20 (mg/kg) y ECL (200 y 400 mg/kg). Ambos compuestos se administraron a los animales por vía i.p. de forma separada.

INFECCIÓN DE RATONES

Los ratones fueron infectados por vía i.p. con 1×10^6 eritrocitos parasitados, diluidos en solución fisiológica (NaCl 0,9%). El curso de la parasitemia se monitoreó mediante el conteo de la sangre periférica de animales infectados, la cual se coloreó con Giemsa y se observó al microscopio de luz.

PREPARACIÓN DE EXTENDIDOS DE SANGRE PERIFÉRICA Y DETERMINACIÓN DE PARASITEMIA

Una gota de sangre extraída de una incisión transversal en el extremo de la cola del ratón infectado se colocó sobre una lámina portaobjetos. Con la ayuda de otra lámina, se realizó el extendido fino y uniforme de la sangre a lo largo de la misma, mediante desplazamiento, con una inclinación de 45°. El extendido seco, fue fijado con metanol y calor, se coloreó con Giemsa (1:1) (Alger, 1999) mediante la

técnica de inversión durante 20 minutos; se lavó con agua destilada para retirar el exceso de colorante y se dejó secar. Las láminas se observaron al microscopio de luz con un objetivo de 100X en aceite de inmersión. Se contaron al menos 5 campos (aproximadamente 500 glóbulos rojos), se determinó la parasitemia y se expresó en porcentaje (eritrocitos infectados por cada 100 eritrocitos).

de sangre extraída de la cola del animal. Adicionalmente, se llevó un registro de los días posinfección (DSP).

3. Grupos infectados con tratamiento:

Los subgrupos incluidos y los tratamientos administrados a los ratones infectados fueron los siguientes:

ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA

Tratamiento de animales con infección no patente. Prueba de Peter

Este ensayo se realizó mediante el método descrito por Peter y col. (1975). La Prueba de Peter (o *Peter's 4-day suppressive test*) es un modelo *in vivo* clásico para evaluar la actividad antimalárica de compuestos en roedores infectados con *Plasmodium berghei*. Se emplea específicamente para medir el efecto supresor del crecimiento parasitario durante la infección patente temprana.

En el diseño experimental se incluyeron los siguientes grupos:

1. Grupo control sano: animales sanos que recibieron 0,1 mL de solución fisiológica (NaCl 0,9%) por vía i.p., durante 5 días.
2. Grupos de control infectados: animales infectados con *Plasmodium berghei* según el protocolo, que recibieron 0,1 mL de solución fisiológica (NaCl 0,9%) por vía i.p. El día 5 posinfección se determinó la densidad parasitaria mediante el examen microscópico de extendidos

No.	Tratamientos	TRATAMIENTO (i.p. / día)
1	CQ20	CQ 20 mg/kg
2	ECL 200	ECL 200 mg/kg
3	ECL 400	EAN 400 mg/kg
4	CQ20 + ECL 200	CQ 20 mg/kg + ECL 200mg/kg
5	CQ 20 + ECL 400	CQ 20 mg/kg + ECL 400mg/kg

Cada ratón fue tratado con 0,1 mL del tratamiento indicado.

Ratones macho, de la cepa INH de peso comprendido entre 18 y 20 g se infectaron mediante inoculación por vía i.p. con una densidad parasitaria de 1×10^6 y, dos horas después de la infección, se inició el tratamiento de los ratones de cada subgrupo, una vez al día, durante 5 días. Cada ratón fue tratado con 0,1 mL del tratamiento indicado. El día 5 de posinfección y postratamiento, se determinó la densidad parasitaria mediante el examen microscópico de extendidos de sangre extraída de la cola del animal. Adicionalmente, se llevó un registro de los días posinfección (DSPI).

Tratamiento de animales con infección patente

En el diseño experimental se incluyeron los siguientes grupos:

1. Grupo control sano: animales sanos que recibieron 0,1 mL de solución fisiológica (NaCl 0,9%) por vía i.p.
2. Grupos control infectados: Animales infectados con *Plasmodium berghei* de acuerdo con el protocolo, que recibieron 0,1 mL de solución fisiológica (NaCl 0,9%) por vía i.p. El día 4 posinfección se determinó la densidad parasitaria mediante el examen microscópico de extendidos de sangre extraída de la cola del animal. Adicionalmente, se llevó un registro de los días posinfección (DSP).
3. Grupos infectados con tratamiento:

Los subgrupos incluidos y los tratamientos administrados a los ratones infectados fueron los siguientes:

No.	Tratamientos	TRATAMIENTO (i.p. / día)
1	CQ20	CQ 20 mg/kg
2	ECL 200	ECL 200 mg/kg
3	ECL 400	EAN 400 mg/kg
4	CQ20 + ECL 200	CQ 20 mg/kg + ECL 200mg/kg
5	CQ 20 + ECL 400	CQ 20 mg/kg + ECL 400mg/kg

Cada ratón fue tratado con 0,1 mL del tratamiento indicado. Ratones macho, de la cepa INH de peso comprendido entre 18–

20 g se infectaron mediante inoculación por vía i.p. con una densidad parasitaria de 1×10^6 y, al 4^{to} día postinfección, se inició el tratamiento de los ratones de cada subgrupo, una vez al día, durante 10 días. Cada ratón fue tratado con 0,1 mL del tratamiento indicado. El día 10 de posinfección y posttratamiento, se determinó la densidad parasitaria mediante el examen microscópico de extensos de sangre extraída de la cola del animal. Adicionalmente, se llevó un registro de la mortalidad durante los días posinfección (DSPI). Se realizaron exámenes post mortem para detectar cualquier cambio observable en el aspecto del hígado y del bazo, tanto en los ratones control como en los infectados. Se extrajeron el bazo y el hígado de cada animal, se retiró el exceso de sangre adherida, se lavó con solución salina (NaCl 0,9%) y se secó el órgano con papel absorbente para eliminar el exceso de humedad antes de pesar (Basir y col., 2012).

Los órganos fueron pesados en una balanza analítica y registrados en una tabla de datos, en comparación con los órganos blancos de un control sano. En estudios de malaria con *Plasmodium berghei*, este índice es relevante porque la infección suele causar esplenomegalia y hepatomegalia debido a la respuesta inmune y a la acumulación de eritrocitos infectados (Ghosh y Stumhofer, 2021).

La eficacia de los tratamientos ensayados fue evaluada calculando el porcentaje de reducción de la parasitemia de acuerdo a la relación (Cui y col., 2015):

$$\% \text{ Reducción} = \frac{C - I}{C} \times 100$$

C = % Parasitemia del control infectado
(Control negativo)

T= % Parasitemia del grupo tratado

Tratamiento y sacrificio de los animales

Los animales fueron tratados por vía i.p. una vez al día durante 5 días consecutivos. En el día 5° de tratamiento, se tomaron al azar 5 ratones de cada uno de los grupos experimentales establecidos. Una vez anestesiados con éter, se procedió a obtener muestras de sangre del plexo axilar para su separación en suero sanguíneo.

Determinación de marcadores de hepatotoxicidad en suero

La determinación en suero de la actividad de algunas isoenzimas específicas del hígado (enzimas marcadoras) se utiliza como medida de la hepatotoxicidad. Entre estas enzimas se encuentran: la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT), la lactato deshidrogenasa (LDH) y la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Esta última es un marcador de citotoxicidad.

Determinación de la alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)

La actividad de la enzima alanina aminotransferasa (ALT) se determinó mediante el método cinético UV descrito por Wroblewski y LaDue (1956), utilizando un kit comercial de STANBIO Laboratory. La ALT cataliza la transaminación reversible del grupo amino de la L-alanina hacia el α -cetoglutarato, generando piruvato

y L-glutamato. El piruvato formado es reducido posteriormente a lactato por la lactato deshidrogenasa (LDH), una reacción acoplada que consume NADH. La disminución de la absorbancia del NADH a 340 nm es proporcional a la actividad de ALT en la muestra.

Para la determinación, se incubó 1,0 mL de mezcla de reacción compuesta por 67 mM Tris-HCl (pH 7,5), 200 mM L-alanina, 0,5 U de LDH, 10 mM α -cetoglutarato y 0,15 mM NADH (sal disódica) durante 3 minutos a 37 °C. Posteriormente, se añadió 0,1 mL de suero (muestra problema). El cambio de absorbancia a 340 nm se registró a intervalos de 1 minuto durante 3 minutos utilizando un espectrofotómetro STAT FAX. La actividad enzimática se calculó a partir de la pendiente de disminución de la absorbancia por minuto.

Determinación de aspartato aminotransferasa (AST/SGOT)

La actividad de la enzima aspartato aminotransferasa (AST) se determinó mediante el método cinético UV descrito por Wroblewski y LaDue (1956), utilizando un kit comercial de STANBIO Laboratory. La AST cataliza la transaminación reversible del grupo amino de la L-aspartato hacia el α -cetoglutarato, produciendo oxalacetato y L-glutamato. El oxalacetato generado es reducido posteriormente a malato por la malato deshidrogenasa (MDH), una reacción acoplada que consume NADH. La disminución de la absorbancia del NADH a 340 nm es proporcional a la actividad de AST en la muestra.

Para la determinación, se incubó 1,0 mL de mezcla de reacción compuesta por 67 mM Tris-HCl (pH 7,5), 200 mM L-aspartato,

0,5 U de MDH, 10 mM α -cetoglutarato y 0,15 mM NADH (sal disódica) durante 3 minutos a 37 °C. Posteriormente, se añadió 0,1 mL de suero. El cambio de absorbancia a 340 nm se registró a intervalos de 1 minuto durante 3 minutos utilizando un espectrofotómetro STAT FAX. La actividad enzimática se calculó a partir de la pendiente de disminución de la absorbancia por minuto.

Determinación de γ -glutamil transferasa (GGT)

La actividad de la γ -glutamil transferasa (GGT) se determinó mediante el método descrito por Tietz (1976), adaptado para microplacas. Este método se basa en la capacidad de la GGT presente en la muestra para catalizar la transferencia del grupo γ -glutamil desde el sustrato L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida hacia el aceptor glicilglicina, generándose p-nitroanilina, un producto coloreado cuya formación es proporcional a la actividad enzimática. La concentración de p-nitroanilina se cuantificó espectrofotométricamente a 405 nm.

Para la determinación, se utilizaron los reactivos del kit comercial de STANBIO Laboratory. Se incubaron 200 μ L de la mezcla de reacción, compuesta por 0,032 mM de L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida, 4 mM de Tris-HCl (pH 8,5) y 4 mM de glicilglicina, durante 3 minutos a 37 °C. Posteriormente, se añadieron 20 μ L de suero. El cambio de absorbancia a 405 nm se registró cada 1 minuto durante 3 minutos utilizando un lector de microplacas. La actividad enzimática se calculó a partir de la pendiente de incremento de la absorbancia por minuto.

Análisis Estadístico

Los resultados se expresaron como media $\pm$ error estándar de la media (E.E.M.). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t de Student para muestras independientes, seguida de un análisis de varianza (ANOVA) de una vía cuando correspondía. Se consideró un nivel de significación del 95 % ($p \leq 0,05$). El procesamiento estadístico y la elaboración de las gráficas se realizaron con el programa GraphPad Prism, versión 9.

Resultados

ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA

Para la determinación de la actividad antimalárica de las combinaciones de CQ con ECL a diferentes concentraciones/dosis, respecto a sus controles, se realizaron los siguientes ensayos: actividad antimalárica *in vivo*, mediante la Prueba de Peter (modelo de infección no patente) y un modelo de infección patente. En estas pruebas se sometieron a estudio los compuestos individuales y sus combinaciones: CQ20, ECL200, ECL400, CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400.

Curva del curso temporal de la infección de ratones INH con *Plasmodium berghei*

Se realizó una curva de parasitemia para observar el curso temporal de la infección experimental por *Plasmodium berghei* y el comportamiento de la cepa de ratones INH empleados, según las condiciones de laboratorio, con la finalidad de obtener valores de referencia para los experimentos subsiguientes.

En la Figura 2 se muestra la evolución de la parasitemia diaria de los animales administrados por vía i.p. con 10^6 eritrocitos infectados. La primera fase de la curva, correspondiente a la fase de crecimiento aritmético, tuvo una duración de 4 días. Entre los días 7 y 12 se observa un crecimiento exponencial de la parasitemia, hasta un valor máximo de $96,05\% \pm 0,54$, tras lo cual se produce la muerte de los ratones a partir del día $8 \pm 0,22$.

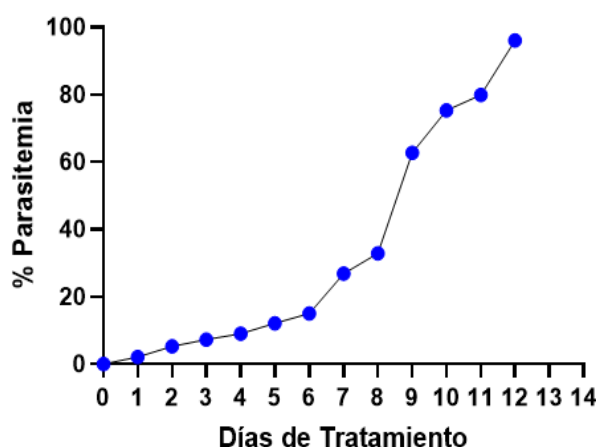


Figura 2. Curso temporal de la infección de ratones INH por *Plasmodium berghei*. Los ratones ($n=5$) se inocularon por vía i.p. con 10^6 eritrocitos infectados. Los puntos representan la media $\pm$ E.E.M. La parasitemia máxima fue de $96,05\% \pm 0,23\%$

Evaluación del efecto antimalárico en modelo de infección patente (Prueba de Peter)

En la Tabla I se muestran las modificaciones del porcentaje de parasitemia al 5° día posinfección y de sobrevivencia de los ratones de los grupos de tratamiento, respecto al grupo control (Tabla I, Figura 3).

El tratamiento con CQ, ECL y sus combinaciones redujo significativamente la parasitemia y aumentó la sobrevivencia

Tabla I.

Efecto del tratamiento con CQ, ECL y sus combinaciones sobre los días de sobrevivencia posinfección (DSPI) y la parasitemia (%) en ratones infectados con *Plasmodium berghei*

Grupo	DSPI $\pm$ EEM	% Parasitemia $\pm$ EEM
Control Infectado	7,6 $\pm$ 0,12	94,58 $\pm$ 0,86
CQ20	27,90 $\pm$ 0,22**	0,95 $\pm$ 0,01**
ECL 200	14,50 $\pm$ 0,13**	30,15 $\pm$ 0,14**
ECL 400	19,60 $\pm$ 0,19**	28,32 $\pm$ 0,10**
CQ20 + ECL 200	28,90 $\pm$ 0,40**	0,22 $\pm$ 0,03**
CQ 20 + ECL 400	29,89 $\pm$ 0,15**	0,12 $\pm$ 0,01**

Los resultados se expresan como media $\pm$ E.E.M. CQ 20: cloroquina 20 mg/kg. ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL 400: extracto etanólico 400 mg/kg. ** $p < 0,05$ con respecto al grupo control infectado

de los ratones infectados con *Plasmodium berghei*, de al menos 14 a 30 días posinfección y postratamiento. El hecho de que ECL tuvo, por sí mismo, un efecto significativo sobre DSPI y el % de parasitemia sugiere que es un potencial antimalárico.

La eficacia de los tratamientos, en función del porcentaje de reducción de la parasitemia se muestra en la Tabla II.

Los resultados de eficacia mostraron que CQ20 y ECL a las 2 dosis evaluadas reducen en un 98,99 % y en 68,12 % y 70,05 %, respectivamente. Las combinaciones de CQ20+ECL200 (99,87%) y CQ20+ECL400 (99,76%) superaron la actividad de los tratamientos

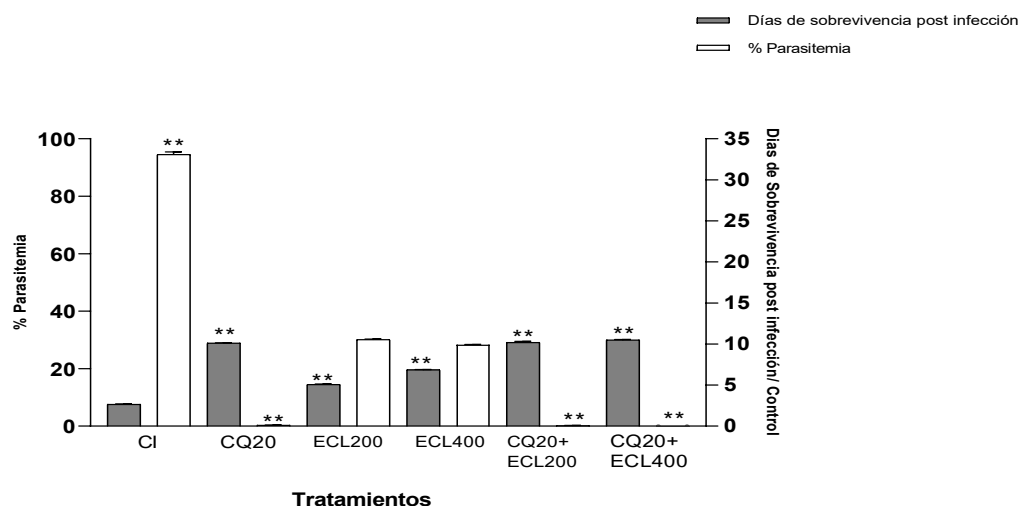


Figura 3. Efecto del tratamiento con CQ, ECL y sus combinaciones sobre los días de sobrevivencia posinfección (DSPI) y la parasitemia (%) en ratones infectados con *Plasmodium berghei*. Las barras representan la media $\pm$ E.E.M. CQ 20: cloroquina 20 mg/kg; ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL 400: extracto etanólico 400 mg/kg. ** $p < 0,05$ con respecto al grupo control infectado

Tabla II.

Porcentaje de reducción (Eficacia) de los tratamientos ensayados, solos o en combinación

Tratamientos	% Reducción
CQ20	98,99
ECL200	68,12
ECL400	70,05
CQ20 +ECL200	99,76
CQ20 +ECL400	99,87

CQ 20: Cloroquina 20 mg/kg, ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL400: extracto etanólico 400 mg/kg

individuales. Dada la diferencia marginal entre los resultados de las combinaciones (0,11%), la dosis de 200 mg/kg se perfila como la opción más viable para optimizar el índice terapéutico y minimizar el riesgo de toxicidad.

Evaluación del efecto antimalárico en modelo de infección patente

En esta fase, se evaluó la capacidad de CQ20, ECL200 y ECL400, así como de las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400, para controlar una infección establecida por *Plasmodium berghei*, al reducir los niveles de parasitemia en comparación con el grupo control infectado sin tratamiento. Los tratamientos se iniciaron cuando la parasitemia de los animales alcanzaba valores de aproximadamente el 16%.

Como puede observarse en la Figura 4, el tratamiento de ratones con parasitemia cercana al 16% con las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 redujo significativamente la parasitemia en todos los casos, en comparación con los controles infectados y no tratados.

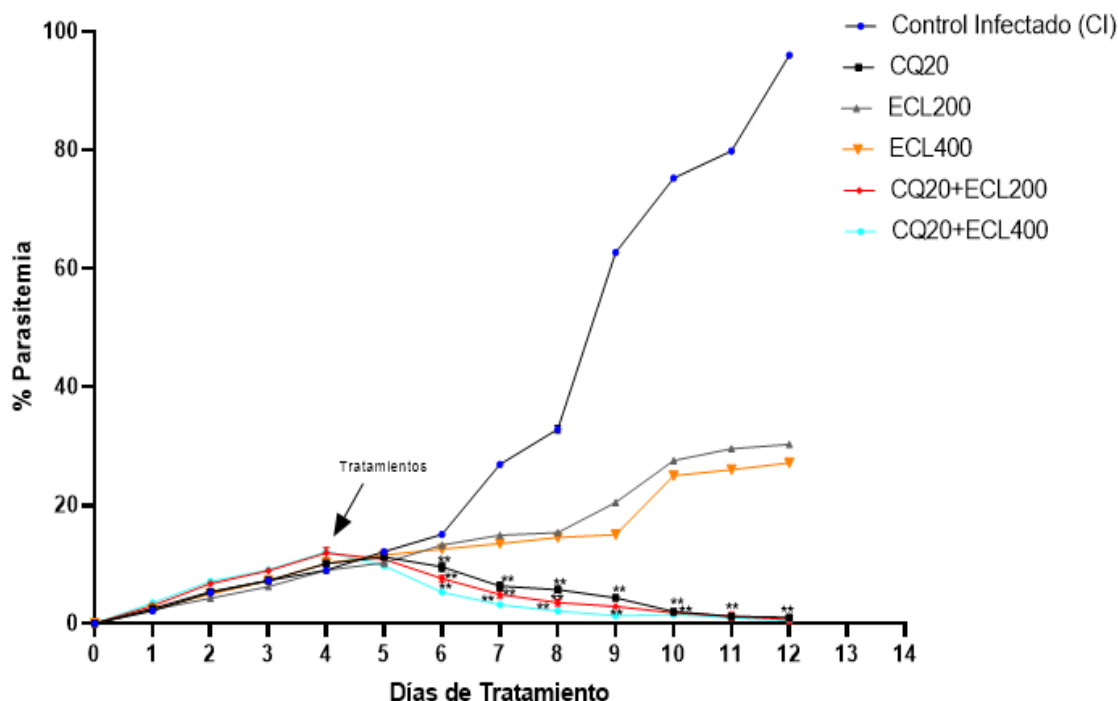


Figura 4. Efectos de los tratamientos CQ y ECL y de las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 sobre la parasitemia en ratones infectados con *Plasmodium berghei*. Los compuestos se administraron diariamente por vía i.p. a partir del cuarto día posinfección durante 10 días. CQ20 mg/kg (CQ20); cloroquina 20 mg/kg; ECL200, extracto etanólico 200 (200 mg/kg); ECL400, extracto etanólico 400 (400 mg/kg); cloroquina 20 mg/kg + ECL200 (CQ20 + ECL200); cloroquina 20 mg/kg + ECL400 (CQ20 + ECL400). ** $p < 0,05$ con respecto al grupo control infectado

Determinación de ALT, AST y GGT

Se evaluaron los niveles de las enzimas marcadoras de daño hepático (ALT, AST y GGT) en el suero de animales infectados con *Plasmodium berghei*, tratados con CQ, ECL y sus combinaciones. Estos indicadores permiten determinar si los tratamientos incluidos en el diseño tienen efectos hepatotóxicos y/o hepatoprotectores.

Los resultados obtenidos muestran que la infección malarica produce un aumento significativo de los niveles de ALT, AST y GGT sérico, por lo que se evidencia la alteración del tejido hepático durante la infección. El tratamiento de los animales infectados durante 5 días produce una disminución estadísticamente

significativa de los niveles de ALT, AST y GGT en comparación con el grupo control infectado, con tendencia a la normalización (Tabla III y Figura 5).

Determinación de la Masa Corporal (MC) e Índice Organosomático (IOS) de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con CQ y ECL y sus combinaciones.

Como se observa en la Figura 6, en el grupo control sano, los valores promedio de la masa corporal de los ratones aumentaron de forma significativa ($p < 0,05$) y de manera progresiva hasta el final del experimento. En los ratones infectados con *Plasmodium berghei*, la masa corporal disminuyó significativamente en

Tabla III.

Niveles de ALT, AST y GGT en suero de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con los compuestos CQ, ECL y sus combinaciones

Grupo	ALT $\pm$ EEM	AST $\pm$ EEM	GGT $\pm$ EEM
Control Sano	100,25 $\pm$ 0,23	42,13 $\pm$ 0,11	77,62 $\pm$ 0,15
Control Infectado	187,16 $\pm$ 0,13**	79,42 $\pm$ 0,39**	131,33 $\pm$ 1,20**
CQ20	104,50 $\pm$ 0,13	39,75 $\pm$ 0,31	98,70 $\pm$ 0,25**
ECL 200	117,21 $\pm$ 0,10	44,16 $\pm$ 0,55	84,56 $\pm$ 0,67**
ECL 400	153 $\pm$ 0,22**	42,40 $\pm$ 0,13	116,48 $\pm$ 0,58**
CQ20 + ECL 200	134 $\pm$ 0,25**	40,30 $\pm$ 0,18	89,43 $\pm$ 0,10**
CQ 20 + ECL 400	103,50 $\pm$ 0,43	40,10 $\pm$ 0,23	87,83 $\pm$ 0,25**

Los resultados expresan la media $\pm$ E.E.M, **p<0,05 con relación al control sano. CQ20: Cloroquina 20 mg/kg, ECL200: Extracto etanólico 200 mg/kg, ECL400: Extracto etanólico 400 mg/kg; CQ20+ECL200: cloroquina 20 mg/kg+extracto etanólico 200 mg/kg; CQ20+ECL400: Cloroquina 20+extracto etanólico 400 mg/kg

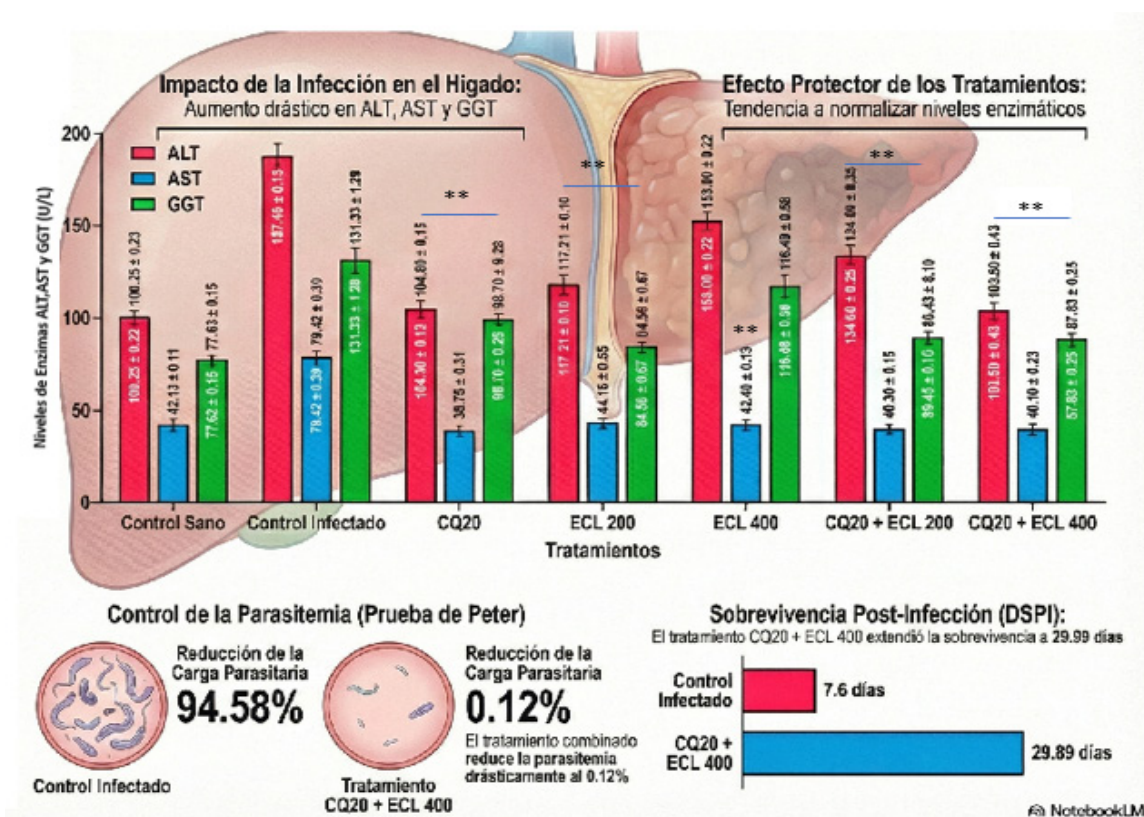


Figura 5. Niveles de ALT, AST y GGT en suero de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con los compuestos CQ, ECL y las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400. CQ20: cloroquina 20 mg/kg; ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL400: extracto etanólico 400 mg/kg; CQ20+ECL200: cloroquina 20 mg/kg + extracto etanólico 200 mg/kg; CQ20+ECL400: cloroquina 20 mg/kg + extracto etanólico 400 mg/kg. **p<0,05 con respecto al grupo control infectado. Creado en Google Notebook con descripciones detalladas del autor

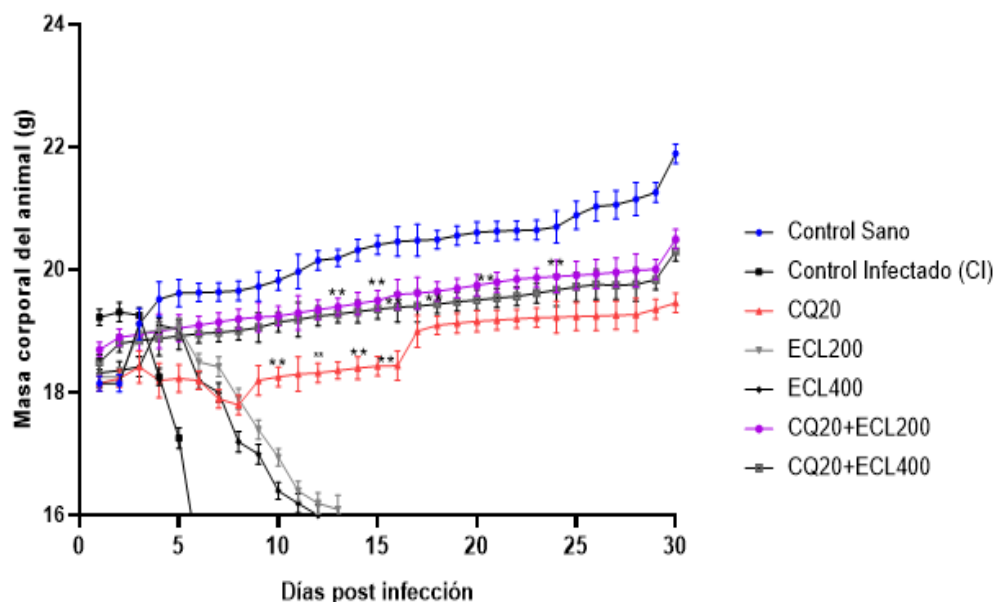


Figura 6. Masa corporal (MC) de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con los compuestos CQ y ECL, así como con las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400. CQ20: cloroquina 20 mg/kg; ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL400: extracto etanólico 400 mg/kg; CQ20+ECL: cloroquina 20 mg/kg + extracto etanólico 200 mg/kg; CQ20+ECL400: cloroquina 20 mg/kg + extracto etanólico 400 mg/kg. **p < 0,05 con respecto al grupo control infectado

comparación con el grupo control sano; esta reducción fue progresiva hasta el día 6, cuando los ratones murieron. La masa corporal de los animales tratados con CQ20 o con combinaciones fue significativamente menor que la de los animales controles sanos.

Determinación de la masa de órganos blancos en ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con CQ, ECL y sus combinaciones

La masa de todos los órganos blanco (hígado, bazo y cerebro) aumentó gradualmente durante la infección malárica en comparación con los controles sanos. Este aumento en órganos como el hígado (hepatomegalia) y el bazo (esplenomegalia) es un indicador directo de la severidad de la infección y la

respuesta inflamatoria (Tabla IV). Las combinaciones CQ20 + ECL logran revertir casi por completo la organomegalia. Como se puede apreciar, la infección malárica duplica la masa del hígado (1543,20 mg) con respecto al control sano, y los tratamientos combinados mostraron una tendencia a normalizar los valores.

Discusión

Los resultados obtenidos indican que los compuestos CQ20, ECL200 y ECL400, administrados de forma individual o en combinación (CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400), exhiben una marcada actividad antimalárica en el modelo murino de infección patente por *Plasmodium berghei*. Esta actividad se evidencia por una reducción significativa

Tabla IV.

Masa de órganos blancos (hígado, bazo y cerebro) de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con los CQ, ECL y sus combinaciones

Tratamientos	Hígado (mg)	Bazo (mg)	Cerebro (mg)
Control Sano	789,5 ± 2,22	67,40 ± 1,26	243,50 ± 0,95
Control Infectado	1543,20 ± 1,35**	206,40 ± 1,30**	386,40 ± 2,30**
CQ20	1240,30 ± 3,20**	150,47 ± 1,30**	302,40 ± 3,20**
ECL 200	1430,20 ± 1,28**	194,34 ± 0,30**	302,12 ± 1,52**
ECL 400	1380,40 ± 3,20**	178,40 ± 0,40**	344,70 ± 2,50**
CQ20 + ECL 200	949,20 ± 1,50**	98,40 ± 2,01**	270,78 ± 1,30
CQ 20 + ECL 400	832,15 ± 1,20**	89,77 ± 1,30**	250,14 ± 2,30

Los resultados se expresan como media ± E.E.M. **p<0,05 en relación con el control sano. CQ20: Cloroquina 20 mg/kg, ECL200: Extracto etanólico 200 mg/kg, ECL400: Extracto etanólico 400 mg/kg; CQ20+ECL200: cloroquina 20 mg/kg+extracto etanólico 200 mg/kg; CQ20+ECL400: Cloroquina 20+extracto etanólico 400 mg/kg

de la parasitemia, la consecución de la cura parasitológica a los 30 días de seguimiento y un incremento en los días de sobrevivencia posinfección. Estos hallazgos confirman que tanto la cloroquina (CQ) como el extracto evaluado (ECL) poseen un potencial terapéutico relevante en este modelo experimental.

En particular, la combinación CQ20+ECL200 alcanzó una eficacia del 99,76%, muy similar a la observada con CQ20+ECL400 (99,87%). La proximidad de estos valores sugiere que el incremento de la dosis de ECL de 200 a 400 mg/kg no se traduce en una ganancia terapéutica clínicamente relevante, pese a producir el valor numérico de eficacia más alto. Desde una perspectiva farmacológica, esta relación apoya la existencia de un posible efecto sinérgico entre la CQ y el ECL, dado que las combinaciones alcanzan niveles de supresión parasitaria y de cura parasitológica superiores a los esperados

de la suma de sus efectos individuales.

La ausencia de diferencias sustanciales entre las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 adquiere especial importancia en términos de seguridad y optimización del índice terapéutico. El uso de dosis más elevadas de extracto vegetal podría asociarse con un mayor riesgo de toxicidad aguda o subaguda, así como con efectos adversos a largo plazo, sin aportar un beneficio adicional significativo en la eficacia antimalárica. En consecuencia, la combinación CQ20+ECL200 se perfila como el esquema de tratamiento de elección, al ofrecer una eficacia prácticamente máxima con la menor dosis posible de ECL, lo que optimiza la relación beneficio/riesgo y resulta coherente con los principios de racionalidad terapéutica.

Los resultados observados en la infección malárica, en comparación con el grupo control sano, son congruentes con lo

reportado por Basir y col. (2012), quienes describen que determinados extractos vegetales con actividad antioxidante e inmunomoduladora pueden reducir la parasitemia y mejorar la supervivencia en modelos murinos de malaria. Esta concordancia refuerza la validez del modelo experimental empleado y sugiere que el ECL podría compartir mecanismos de acción relacionados con la modulación de la respuesta inflamatoria, la protección frente al daño oxidativo inducido por el parásito y/o la interferencia con etapas críticas del ciclo eritrocítico de *Plasmodium*.

En relación con el uso de la cúrcuma en la infección malárica, diversos estudios han señalado que los extractos etanólicos de *Curcuma longa* sp. presentan una actividad antimalárica comparable a la de la CQ y la primaquina, caracterizada por una reducción significativa de la parasitemia y un aumento de los días de supervivencia posinfección (Dawet y col., 2024). Estos hallazgos sitúan a la cúrcuma y a sus derivados como candidatos prometedores para el desarrollo de terapias combinadas, especialmente en contextos de resistencia emergente a los antimaláricos convencionales. La similitud de los patrones de respuesta—baja parasitemia, prolongación de la supervivencia y posible modulación de la respuesta inmune—permite plantear, a título de hipótesis, que el ECL podría compartir dianas farmacodinámicas o vías de señalización con otros extractos de origen vegetal de reconocida actividad antimalárica.

Diversas investigaciones han demostrado que la curcumina, un polifenol

bioactivo derivado de *Curcuma longa* sp., ejerce una potente actividad antimalárica tanto *in vitro* como *in vivo*. En cultivos de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, la curcumina inhibe el crecimiento parasitario de manera dependiente de la dosis, lo que sugiere la capacidad de interferir con procesos celulares esenciales del parásito. De forma concordante, la administración oral de curcumina en ratones infectados con *Plasmodium berghei* reduce la parasitemia entre un 80 % y un 90 % y prolonga significativamente la supervivencia (Corrêa Carvalho y col., 2024). Estos resultados guardan una estrecha similitud con los hallazgos del presente estudio, en el que las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 lograron una supresión casi completa de la parasitemia y una recuperación sostenida durante el periodo de observación.

Estudios morfológicos mediante microscopía electrónica de barrido han aportado evidencia adicional sobre los mecanismos de acción de *Curcuma longa* sp. Rangel-Castañeda y col. (2018) describieron alteraciones estructurales profundas en *P. falciparum* expuesto a extractos de cúrcuma, incluyendo daño en la membrana parasitaria, pérdida de componentes intracelulares, reducción del tamaño y pérdida de integridad estructural. Estos cambios sugieren que los compuestos bioactivos de la cúrcuma podrían actuar mediante la desestabilización de las membranas, la generación de estrés oxidativo o la interferencia con rutas metabólicas críticas del parásito. La similitud entre estos efectos y los observados con el ECL en nuestro estudio refuerza la hipótesis de

que este extracto comparte mecanismos antiplasmodiales con la curcumina.

En relación con los parámetros bioquímicos, la infección por *P. berghei* indujo un aumento significativo de las transaminasas hepáticas (ALT y AST), lo que refleja daño hepatocelular asociado a la infección malárica. Sin embargo, los animales tratados con las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 mostraron una tendencia clara a la normalización de estos valores, lo que sugiere un efecto hepatoprotector o, al menos, una reducción del daño hepático secundario a la disminución de la carga parasitaria. Este comportamiento es coherente con estudios previos que reportan que los extractos de *Curcuma longa sp.* no generan hepatotoxicidad en modelos murinos, incluso tras 28 días de administración continua (Arroyo-Acevedo y col., 2016), lo que respalda la seguridad del uso de extractos derivados de esta planta.

Otro aspecto relevante evaluado fue la variación en la masa corporal de los animales. La pérdida progresiva de peso observada en los ratones infectados es un hallazgo esperado en la malaria experimental y puede atribuirse a una combinación de factores: disminución del consumo de alimentos, alteraciones metabólicas inducidas por la infección, hipoglucemia y aumento del catabolismo energético. De manera paralela, se observaron cambios en la masa de órganos blanco, particularmente hígado, bazo y cerebro. La hepatomegalia y la esplenomegalia son manifestaciones clásicas de la malaria, asociadas a la acumulación de hemozoína, a la hiperplasia de células fagocíticas y a procesos inflamatorios. El aumento de la masa cerebral, aunque menos pronunciado,

puede relacionarse con edema y con procesos inflamatorios característicos de la malaria cerebral.

La administración de las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 contrarrestó tanto la pérdida de masa corporal como el aumento de la masa de los órganos blanco, siendo este efecto más marcado con la dosis más alta del extracto. Estos resultados coinciden con lo reportado por Basir y col. (2012), quienes describen que los extractos vegetales con propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras pueden atenuar las alteraciones sistémicas inducidas por la infección malárica. La capacidad del ECL para revertir estos cambios sugiere que su acción no se limita a un efecto directo sobre el parásito, sino que podría modular la respuesta inflamatoria, reducir el estrés oxidativo o mejorar la homeostasis metabólica del hospedador.

En conjunto, este estudio preliminar aporta evidencia sólida sobre el potencial terapéutico de las combinaciones CQ+ECL como estrategia antimalárica. La combinación CQ20+ECL200 destaca como la opción más racional, al ofrecer una eficacia prácticamente máxima con una dosis reducida del extracto, lo que optimiza el índice terapéutico y minimiza el riesgo de toxicidad. Estos hallazgos abren la posibilidad de desarrollar terapias combinadas basadas en compuestos naturales que contribuyan a prolongar la vida útil de los antimaláricos disponibles, a reducir la expansión de la resistencia y a disminuir los efectos adversos asociados a los tratamientos convencionales.

Futuros estudios deberán profundizar en la caracterización de los mecanismos de acción del ECL, evaluar otras vías

de administración, explorar diferentes partes de la planta y determinar su perfil toxicológico a largo plazo, con miras a su eventual integración en programas de desarrollo farmacológico antimalárico.

Conclusiones

Las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 resultaron ser efectivas para disminuir la parasitemia y aumentar la sobrevivencia de los animales infectados con *Plasmodium berghei*. Por lo tanto, la combinación CQ+ECL es eficaz como antimalárico y como potenciador de la actividad de la CQ, especialmente la combinación CQ20+ECL200, además de prevenir la hepatotoxicidad, la hepatomegalia, la esplenomegalia y el edema cerebral generados por la infección malárica.

Referencias Bibliográficas

- Acosta ME, Gamboa de Domínguez N. 2017. Potenciación del efecto antimalárico de combinaciones de cloroquina y mefloquina con acetaminofeno *in vivo* y de los niveles de glutatión total hepático. *Revista de la Facultad de Farmacia* 80(1-2):68-82.
- Alger J. 1999. Diagnóstico microscópico de la malaria: gota gruesa y extensión fina. *Revista Médica Hondureña* 67:216-218.
- Arroyo-Acevedo J, Franco-Quino C, Chávez-Asmat R, Anampa-Guzmán A, Rojas-Armas J, Cabanillas-Coral J. 2016. Estudio de toxicidad a 28 días del extracto atomizado de *Curcuma longa*, *Cordia lutea* y *Annona muricata* en un modelo murino. *Revista Peruana de Medicina Integrativa* 1(1):31-37.
- Basir R, Rahiman SF, Hasballah K, Chong WC, Talib H, Yam MF, Shamsudin MN, Ahmad Z. 2012. *Plasmodium berghei* ANKA infection in ICR mice as a model of cerebral malaria. *Iranian Journal of Parasitology* 7(4):62-74.
- Corrêa Carvalho G, Marena GD, Gaspar Gonçalves Fernandes M, Ricci Leonardi G, Santos HA, Chorilli M. 2024. Curcuma longa: nutraceutical use and association with nanotechnology. *Advanced Healthcare Materials* 13:2400506.
- Gozalo AS, Robinson CK, Holdridge J, Mahecha OFL, Elkins WR. 2024. Overview of *Plasmodium spp.* and animal models in malaria research. *Comparative Medicine* 74(4):205-230.
- Cui L, Mharakurwa S, Ndiaye D, Rathod PK, Rosenthal PJ. 2015. Antimalarial drug resistance: literature review and activities and findings of the ICEMR network. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 93:57-68.
- Dawet A, Golnaan CH, Yusuf K, Lengnen ET, Kamji NB, Yakubu DP. 2024. Evaluation of the antiplasmodial activity of Curcuma longa on *Plasmodium berghei* in laboratory mice. *Nigerian Journal of Parasitology* 45(1):1-8.
- Deharo E, Barhkan D, Krugliak M, Golenser J, Ginsburg H. 2003. Potentiation of the malarial action of chloroquine in rodent malaria by drugs known to reduce cellular glutathione levels. *Biochemical Pharmacology* 66:809-817.
- Dkhil MA, Al-Quraishy S, Al-Shaebi EM, Abdel-Gaber R, Thagfan FA, Qasem MA. 2021. Medicinal plants as a fight against murine blood-stage malaria. *Saudi Journal of Biological Sciences* 28(3):1723-1730.
- Fahira M, Darmawan MA, Pratama MRIY, Irawan MR, Safira N, Andanalusia M. 2023. Potensi kurkumin pada kunyit (*Curcuma longa* sp.) dalam penatalaksanaan malaria. *Lombok Medical Journal* 2(3):142-147.
- George UO, Ebong NO, Adikwu E, Adikwu MU. 2022. Antiplasmodial activity of ratadine-dihydroartemisinin-piperaquine in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Journal of Applied Biology and Biotechnology* 9(2):169-173.
- Ghosh D, Stumhofer JS. 2021. The spleen: "epicenter" in malaria infection and immunity. *Journal of Leukocyte Biology* 110(4):753-769.
- Jeyaprakasam NK, Phang WK, Shahari S, Mohd-Ridzuan MA, Mohd-Zin F, Mohd-Zawawi ZM, Mohd-Ali AS, Mohd-Salleh NA, Mohd-Yusof N, Mohd-Rashid N, Mohd-Nor SN, Mohd-Hanafiah K. 2025. *Plasmodium cynomolgi*: potential emergence of new zoonotic malaria in Southeast Asia. *Parasites & Vectors* 18:151.
- Martiney J, Cerami A, Slater A. 1995. Verapamil reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* is specific for resistant

- parasites and independent of the weak base effect. *Journal of Biological Chemistry* 270(38):22393-22398.
- Oghenesuvwe EE, Chidozie I, Okeke AI, Chukwudike OC, Ukamaka MN, Maryann CU, Okonkwo OB. 2021. Antimalarial herbal drugs: a review of their interactions with conventional antimalarial drugs. *Clinical Phytoscience* 7:1-12.
- Olanlokun JO, Olorunsogo OO. 2021. Azadirachta indica and Curcuma longa modulate immunoglobulin and cytokine levels in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Comparative Clinical Pathology* 30(6):871-880.
- World report 2024. Addressing inequity in the global malaria response. Disponible: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>.
- Peters W, Portus JH, Robinson BL. 1975. The chemotherapy of rodent malaria, XXII: the value of drug-resistant strains of *Plasmodium berghei* in screening for blood schizontocidal activity. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 69(2):155-171.
- Rangel-Castañeda IA, Hernández-Hernández JM, Pérez-Rangel A, González-Pozos S, Carranza-Rosales P, Charles-Niño CL, Castillo-Romero A. 2018. Amoebicidal activity of curcumin on *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 70(3):426-433.
- Siribhadra A, Ngamprasertchai T, Rattanaumpawan P, Lawpoolsri S, Luvira V, Pitisuttithum P. 2022. Antimicrobial stewardship in tropical infectious diseases: focusing on dengue and malaria. *Tropical Medicine and Infectious Diseases* 7(8):159.
- Tian WW, Liu L, Chen P, Yu DM, Li QM, Hua H, Zhao JN. 2025. *Curcuma longa* (turmeric): from traditional applications to modern plant medicine research hotspots. *Chinese Medicine* 20(1):76.
- Wroblewski F, Ladue JS. 1956. Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac patients with hepatic disease. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 91(4):569-572.