

Malaria y coinfecciones en una región endémica de Venezuela

Forero-Peña David A.^{1,2}, Sandoval-De Mora Marisol³, Amaya Iván⁴, Arenas Cariagne J.¹, Gamardo Angel¹, Chavero Melynar^{1,2}, Figuera Luisamy¹, Arévalo-Herrera Myriam⁵, Herrera Sócrates⁵

1er lugar, de los mejores trabajos libres de las XXII Jornadas Nacionales de Infectología, Caracas, junio 2019 (número 020)

RESUMEN

Introducción: La malaria continúa siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. Las coinfecciones son un factor de riesgo que incrementa la mortalidad de esta enfermedad. En Venezuela no existen estudios que describan la presencia de coinfecciones en pacientes con malaria. Nosotros determinamos las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con malaria y la presencia de coinfecciones en Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo, correlacional y transversal, que incluyó pacientes diagnosticados con malaria por prueba rápida y/o gota gruesa y extendido de sangre periférica que consultaron en tres centros médicos de Ciudad Bolívar, estado Bolívar, entre junio y noviembre de 2018. Se realizó una evaluación clínica y de laboratorio de cada paciente, las coinfecciones con Dengue (VD), Hepatitis viral (HV) (A, B y C), Leptospirosis (LP), y Chikungunya (VCHIK) fueron evaluadas mediante la técnica de ELISA. **Resultados:** Un total de 161 pacientes fueron estudiados, 106 (65,8 %) presentaron infección por *P. vivax*, 43 (26,7 %) por *P. falciparum* y 12 (7,4 %) tenían malaria mixta (*Pf/Pv*). La media de edad fue 33,8 (±13,43) años; 103 (63,9 %) fueron hombres, la raza más frecuente fue mestiza (94,4 %); la mayoría de los pacientes (37,3 %) practicaban la minería ilegal. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, escalofríos y cefalea. Anemia leve, trombocitopenia moderada, y compromiso de la función hepática fueron los hallazgos de laboratorio más relevantes en todas las especies parasitarias. Se encontró coinfección en 55/161 (34,2 %) pacientes, siendo más frecuente entre los pacientes con

P. falciparum (48,8 %). La coinfección más frecuente fue con VD (14,9 %), seguida de VHA (11,8 %) VHB (6,2 %), VCHIK (5,5 %) y LP (3,7 %). En el grupo de coinfectados fue más frecuente la malaria complicada (56,36 %) que la no complicada (43,63 %) con una diferencia estadísticamente significativa (P=0,018). **Conclusión:** Se encontró una alta prevalencia de coinfecciones en los pacientes con malaria, y su asociación con la severidad de la Malaria, estos datos epidemiológicos influyen de manera directa en el curso clínico, así como en la mortalidad de la enfermedad. Estos hallazgos deben darse a conocer al personal de salud para la identificación oportuna de coinfecciones en estos pacientes.

Palabras clave: Malaria; Coinfección; Epidemiología; Malaria complicada; Venezuela.

SUMMARY

Introduction: Malaria continues to be a major public health problem worldwide. Co-infections are a risk factor that increases the mortality of this disease. In Venezuela there are no studies describing the presence of coinfections in patients with malaria. We determine the clinical and epidemiological characteristics of patients with malaria and the presence of coinfections in Ciudad Bolívar, Bolívar state, Venezuela. **Methodology:** A descriptive, correlational and cross-sectional study was carried out, which included patients diagnosed with malaria by rapid test and / or thick and extended peripheral blood drop that they consulted in three medical centers in Ciudad Bolívar, Bolívar state, between June and November 2018. A clinical and laboratory evaluation of each patient was performed, coinfections with Dengue (DV), viral hepatitis (HV) (A, B

¹Instituto de Investigación Biomédica y Vacunas Terapéuticas "Vacter", Ciudad Bolívar, Venezuela.

²Médico Internista, Departamento de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez.

³Médico Internista, Infectólogo, Departamento de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez,

Ciudad Bolívar Venezuela.

⁴Profesor del Departamento de Parasitología y Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini. Casalta" Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Venezuela.

⁵Centro de Investigación Científica Caucaseco.

and C), Leptospirosis (LP), and Chikungunya (VCHIK) were evaluated using the technique of ELISA **Results:** A total of 161 patients were studied, 106 (65.8 %) had *P. vivax* infection, 43 (26.7 %) due to *P. falciparum* and 12 (7.4 %) had mixed malaria (Pf / Pv). The mean age was 33.8 (\pm 13.43) years; 103 (63.9 %) were men, the most frequent race was mestizo (94.4 %); the majority of patients (37.3 %) practiced illegal mining. The most frequent symptoms were fever, chills and headache. Mild anemia, moderate thrombocytopenia, and hepatic function impairment were the most relevant laboratory findings in all parasitic species. Coinfection was found in 55/161 (34.2 %) patients, being more frequent among patients with *P. falciparum* (48.8 %). The most frequent coinfection was with RV (14.9 %), followed by HAV (11.8 %) HBV (6.2 %), HCV (5.5 %) and LP (3.7 %). Complicated malaria (56.36 %) was more frequent than uncomplicated (43.63 %) with a statistically significant difference ($P = 0.018$). **Conclusion:** A high prevalence of coinfections was found in patients with malaria, and its association with the severity of Malaria, these epidemiological data directly influence the clinical course, as well as the mortality of the disease. These findings should be made known to health personnel for the timely identification of coinfections in these patients.

Key words: Malaria; Coinfection; Epidemiology; Complicated Malaria; Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La malaria es una de las más importantes enfermedades parasitarias en el mundo, con un total de 219 millones de casos y 435 000 muertes cada año. La región de las Américas continúa haciendo progresos significativos para el control de la malaria, sin embargo, cuatro países (Nicaragua, Panamá, Perú y Venezuela) experimentaron aumentos en la incidencia en 2017 en comparación con 2010. Venezuela experimentó un aumento de más del 70 % en los casos entre 2016 y 2017, adicionalmente representó el 53 % de los casos notificados en la región, seguido de Brasil (25 %) ¹. Los datos de reporte de casos oficiales solo están disponibles hasta la semana epidemiológica 42 del año 2017 con 319 765 casos reportados, un 77 % se debió a *Plasmodium vivax*, un 17 % a *P. falciparum*, un 6 % a infecciones mixtas, y <1 % *P. malariae*. La mayoría de los casos fueron reportados en el estado Bolívar (64 %) ².

La mayoría de las regiones altamente endémicas para la malaria también son endémicas de otras enfermedades infecciosas, que pueden afectar el curso de la infección por *Plasmodium* ³. En los últimos años, muchos países tropicales han visto un aumento y una propagación inesperada en casos de dengue y

chikungunya ⁴, incluso, recientes publicaciones han demostrado la circulación concurrente de malaria, dengue y chikungunya en la misma región ^{5,6}, así como de leptospirosis ⁷ y hepatitis A ⁸. Las epidemias de enfermedades febriles a menudo se asocian con estaciones lluviosas en los trópicos ⁷, y otros factores como una baja tasa de alfabetización, la falta de conocimiento sobre la eliminación adecuada de desechos sólidos, aguas residuales y excrementos, el suministro de agua intermitente o inadecuado, la falta de instalaciones de drenaje, la alta densidad de población, el bajo ingreso per cápita, el escaso conocimiento de las enfermedades transmitidas por vectores, los sitios de reproducción de mosquitos y sus medidas preventivas desempeñan un papel fundamental en la transmisión y propagación de las enfermedades transmitidas por vectores en el área, como malaria, dengue y chikungunya ⁹.

Adicionalmente, en entornos tropicales existen otras enfermedades febriles ictericas que deben ser consideradas como diagnóstico diferencial de malaria; la leptospirosis puede ser indistinguible clínicamente de la malaria o el dengue y puede ser una causa frecuente de epidemias, incluso, en regiones endémicas para Malaria y Dengue se ha documentado la presencia de coinfección con Leptospirosis ⁷. Asimismo, las hepatitis virales por el virus de la hepatitis A (VHA) o el virus de la hepatitis B (VHB) son infecciones frecuentes en áreas endémicas para malaria, y es probable que ocurran infecciones concurrentes entre estos dos patógenos altamente prevalentes ^{3,8}.

Las coinfecciones simultáneas con más de un patógeno no solo complican el diagnóstico, sino que también pueden cambiar el curso clínico de la enfermedad, las similitudes en la presentación clínica de la Malaria, Dengue y Chikungunya, además de la endemicidad superpuesta, pueden resultar en un sub-diagnóstico de una coinfección. Asimismo, deben ser consideradas la coinfección con otras enfermedades febriles ictericas como la Leptospirosis y las hepatitis virales, cuyas manifestaciones clínicas son similares, como el compromiso de la función hepática y renal, dado que ambos patógenos se dirigen al hepatocito para la replicación intracelular, incluso, las interacciones directas o inmunológicamente mediadas en infecciones concurrentes podrían intensificar o inhibir la progresión de ambas infecciones ⁸.

Venezuela actualmente cursa con los datos epidemiológicos más preocupantes de Latino América, y el Estado de Bolívar es la región que más aporta casos de Malaria en el País ¹⁰. En los últimos años el país ha mostrado un

retroceso de su sistema de salud debido a factores políticos y económicos, que llevaron a un deterioro en la vigilancia epidemiológica y una disminución de los esfuerzos para el control de la Malaria, generando un impacto negativo en la epidemiología de la enfermedad. Adicionalmente las características tropicales y subtropicales favorecen la cocirculación de los agentes patógenos descritos previamente, sin embargo, hasta el momento no existe ningún estudio que describa el comportamiento clínico y epidemiológico en las coinfecciones de los pacientes con Malaria. Nosotros realizamos estudio con el fin de determinar las características clínico-epidemiológicas actuales de la malaria, y de evaluar la presencia de coinfecciones en los pacientes con diagnóstico de malaria que consultan a los principales centros de diagnóstico de Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

METODOLOGÍA

Sitios de estudio

El Estado Bolívar localizado en el sur del país, cuenta con una superficie de 238 000 km² que corresponden a 26,2 % del territorio nacional y una población aproximada para el año 2010 de 1 656 215 habitantes. Constituido por 11 municipios y 46 parroquias, limita al norte y noreste con el río Orinoco que le sirve de límite a los estados Apure, Guárico, Anzoátegui, Monagas y Delta Amacuro, al este limita con el territorio en reclamación de la Guayana Esequiba, al sur con el Estado Amazonas y la República Federativa del Brasil y al oeste con los estados Amazonas y Apure. Su territorio está ocupado casi en su totalidad por el macizo guayanés. Su superficie es en general accidentada, la altitud atenúa el clima tropical cálido. La temperatura media varía entre los 26 °C y los 30 °C. La variedad climática es representada por las temporadas de lluvia y sequía, presentando en altas y variadas formas, como la gran cantidad de lluvias por las altas temperaturas que causan una fuerte evaporación, arribando a unos 1 022 mm anuales que favorecen la presencia de ríos de gran caudal como el Orinoco y el Caroní ¹¹.

Diseño del estudio y participantes

Este estudio fue de tipo descriptivo y correlacional, transversal, de campo. La muestra fue no probabilística, intencional, constituida por 161 pacientes diagnosticados con Malaria que consultaron en los centros ambulatorios tipo II: "El Perú", "La Sabanita" y a el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez", de Ciudad

Bolívar, Estado Bolívar, durante el período junio - noviembre de 2018, y que cumplieron los criterios de inclusión.

Los pacientes con malaria, confirmada por examen microscópico de gota gruesa (GG), extendido de sangre periférica (ESP) o test de diagnóstico rápido (TRD), recibieron explicaciones orales y por escrito sobre el estudio y, después de su libre consentimiento para participar en el estudio, se les solicitó firmar un consentimiento informado (IC) previamente aprobado por el Comité de bioética Institucional. Un médico entrenado realizó la evaluación clínica estándar y un examen físico detallado en todos los sujetos incluidos en el estudio. Todos los individuos fueron tratados por el proveedor local de salud en cuanto la muestra de sangre fue extraída para análisis de laboratorio, usando el protocolo terapéutico nacional antimalárico aprobado por las autoridades de salud de la República Bolivariana de Venezuela ¹².

Aspectos éticos

Cada uno de los participantes debía estar de acuerdo y para ello firmaron el consentimiento informado respectivo, garantizándose además que se preservaría la confidencialidad de la información personal obtenida. El estudio se realizó apegado a las buenas prácticas establecidas para la investigación en seres humanos de acuerdo a la declaración de Helsinki ¹³. A su vez fue evaluado por el comité de Bioética y bioseguridad en Salud del Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez" con la aprobación respectiva otorgada en junio de 2018 (CHRRP-CBBS-001-2018).

Evaluación de coinfecciones

A cada paciente se le realizó una toma de 8 mL de sangre por venopunción, la cual fue distribuida en un tubo con citrato de sodio (3 mL), un tubo con EDTA (3 mL) y en un tubo sin anticoagulante (2 mL) para posteriores análisis de coagulación (Tiempo de protrombina, Tiempo parcial de tromboplastina), hematológicos (hematología completa,) y de química sanguínea respectivamente (Urea, creatinina, glicemia, electrolitos, transaminasas, deshidrogenasa láctica). Las muestras de cada individuo fueron estudiadas para evaluar la presencia de coinfecciones con otras enfermedades realizando pruebas diagnósticas de ELISA para Dengue (IgG/IgM), Chikungunya (ABCAMChikungunya Virus IgM Human ELISA Kit), Hepatitis A (IgG/IgM), Hepatitis B (Ag superficie/Anti-Core), Hepatitis C (IgG/IgM), y Leptospirosis (SERION ELISA classic Leptospira IgG/IgM (quantitative).

La sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas aplicadas fue superior a 92 % para todas las pruebas, siendo este el criterio para la elección de la prueba comercial a aplicar.

Análisis de datos

Los resultados fueron presentados mediante tablas de distribución de frecuencias y tablas de contingencia utilizando valores absolutos; realizados con el programa Microsoft Excel® 2018 para la elaboración de la base de datos y el paquete estadístico IBM SPSS Windows versión 23 para el análisis de los mismos. Para comparar variables se empleó la prueba de Chi cuadrado (χ^2) según el caso, con un margen de confianza de 95 %. Se hizo uso del porcentaje como medida de resumen.

RESULTADOS

Características de los pacientes estudiados

Un total de 161 pacientes con diagnóstico de malaria fueron incluidos, 106 (65,8 %) presentaron infección por *P. vivax*, 43 (26,7 %) por *P. falciparum* y 12 (7,4 %) presentaron malaria mixta (*P. vivax/P. falciparum*). La media de edad fue 31,3 ($\pm 13,40$) años para *P. vivax*, de 34,2 ($\pm 12,93$) años para *P. falciparum* y 38,5 ($\pm 15,7$) años para malaria mixta. Un total de 103/161 (63,9 %) pacientes fueron hombres, la raza más frecuente fue mestiza (94,4 %). Por otro lado, 159/161 (98,7 %) eran procedentes del estado Bolívar. En cuanto al grado de instrucción, 57/161 (35,4 %) habían terminado sus estudios de secundaria, seguidos por 18/161 (28,9 %) pacientes que tenían estudios técnicos/universitarios. Adicionalmente, 60/161 (37,3 %) pacientes practicaban la minería ilegal, seguido de 30/161 (18,6 %) que eran amas de casa y 14/161 (8,6 %) que eran comerciantes (Tabla 1).

De los 159 pacientes procedentes del estado de Bolívar, 63/159 (39,6 %) habían estado en el último mes en el municipio Sifontes (Figura 1), de ellos, la mayoría procedían del Kilómetro 88 (52,4 %) y de El Dorado (25,4 %). El segundo municipio de procedencia más frecuente fue Heres con 52/159 (32,7 %) pacientes, de los cuales 46/52 (88,5 %) procedía de Ciudad Bolívar. También se encontraron pacientes provenientes de otros municipios tales como Angostura, El Callao, Sucre, Caroní, Cedeño y Piar. La mayoría de los pacientes con *P. falciparum* e infección mixta eran procedentes del estado Sifontes con una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$). Dentro de los pacientes con infección por *P. vivax* ($n=106$) la procedencia más frecuente fue el Municipio Heres (38,7 %) seguido del Municipio Sifontes

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con malaria por especie parasitaria

Características sociodemográficas	<i>P. falciparum</i> (n=43) Media (DE)	<i>P. vivax</i> (n=106) Media (DE)	Mixto (n=12) Media (DE)
Edad	31,3 ($\pm 13,40$)	34,2 ($\pm 12,93$)	38,5 (15,7)
Frecuencias	n (%)	n (%)	n (%)
Género (M/F)	28/15 (65,1/34,9)	69/37 (65,1/34,9)	6/6 (50/50)
Raza			
Mestizo	37(86,0)	104 (98,1)	11(91,7)
Afrodescendiente	3 (7,0)	2 (1,9)	0 (0,0)
Indígena	3 (7,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Procedencia			
Bolívar	43 (100)	104 (98,1)	12(100)
Anzoátegui	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)
Ocupación			
Minero	20 (46,5)	36(34,0)	4 (33,3)
Ama de casa	7 (16,3)	21 (19,8)	2 (16,7)
Comerciante	3 (7,0)	10 (9,4)	1 (8,3)
Agricultor	2 (4,7)	6 (5,7)	2 (16,7)
Estudiante	2 (4,7)	4 (3,8)	0 (0,0)
Otras	9 (20,9)	29 (27,4)	3 (25)
Escolaridad			
Ninguno	3 (7,0)	7 (6,6)	1 (8,3)
Primaria	1 (30,2)	39 (36,8)	5 (41,7)
Secundaria	23(53,5)	47 (44,3)	5 (41,7)
Técnico/Universitario	4 (9,3)	13 (12,2)	1 (8,3)

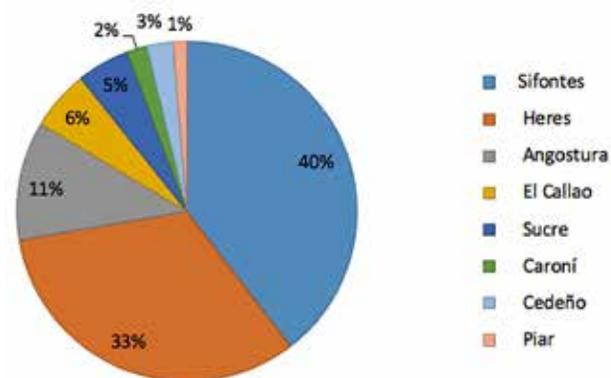


Figura 1. Distribución de pacientes con diagnóstico malaria según la procedencia por municipios del estado Bolívar.

(33,0 %). Los 2 casos procedentes de Soledad, estado Anzoátegui tenían infección *P. vivax*. No se encontraron otras diferencias significativas en el lugar de procedencia respecto a la especie (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes con malaria según la procedencia y especie parasitaria. Ciudad Bolívar

Procedencia	<i>P. falciparum</i> (n=43) n (%)	<i>P. vivax</i> (n=106) n (%)	Mixto (n=12) n (%)	Valor P
Bolívar				
Sifontes	21 (48,8)	35 (33,0)	7 (58,3)	<0,05
Heres	9 (20,9)	41 (38,7)	2 (16,7)	>0,05
Angostura	4 (9,3)	13 (12,3)	1 (8,3)	>0,05
El Callao	1 (2,3)	6 (5,7%)	2 (16,7)	>0,05
Sucre	4 (9,3)	4 (3,8%)	0 (0,0%)	>0,05
Caroní	1 (2,3)	2 (1,9)	0 (0,0%)	>0,05
Cedeño	2 (4,7%)	2 (1,9)	0 (0,0%)	>0,05
Piar	1 (2,3)	1 (0,9)	0 (0,0%)	>0,05
Anzoátegui				
Soledad	0 (0,0%)	2 (1,9)	0 (0,0%)	>0,05

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentemente encontrados en los pacientes con malaria fueron fiebre, escalofríos y cefalea. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los síntomas entre las diferentes especies (Tabla 3). El signo más frecuente fue la palidez cutáneo-mucosa, la cual se documentó en 33/43 (76,3 %), 80/106 (75,5 %) y en 12/12 (100 %) de los pacientes con infección por *P. falciparum*, *P. vivax* e infección mixta, respectivamente. La ictericia se encontró en los todos los pacientes con infección mixta, pero fue menos frecuente entre los pacientes con *P. falciparum* (25,6 %) *P. vivax* (17,9 %) aunque no se encontró una diferencia significativamente estadística. Por otro lado, en los pacientes con *P. falciparum* el hallazgo de hepatomegalia (23,3 %) y esplenomegalia (16,3 %) fue más frecuente que pacientes con infección por *P. vivax* e infección mixta, con una diferencia significativamente estadística ($P<0,05$) (Tabla 4).

Parámetros de laboratorio

La media de hemoglobina se encontró en rango de anemia leve en los pacientes estudiados. La media de los valores de las plaquetas se encontró en rango de trombocitopenia moderada en todos los grupos parasitarios, no se observaron diferencias significativas entre ellos. La media de la glicemia se encontró en el límite inferior del rango de normalidad independientemente de la especie parasitaria, asimismo, las medias de los valores de bilirrubina total (BT), aminotransferasas (AST, ALT) y LDH se encontraron elevadas, no se encontraron diferencias significativas entre las especies. En los pacientes con infección mixta, la media de los valores de aspartato aminotransferasa (100,01 ±76,4 U/L) y alanina aminotransferasa (108,06

Tabla 3. Distribución de pacientes con malaria según sus síntomas y especie parasitaria

Síntomas	<i>P. falciparum</i> (n=43) n (%)	<i>P. vivax</i> (n=106) n (%)	Mixto (n=12) n (%)	Valor P
Fiebre	43(100)	106(100)	12(100)	>0,05
Escalofríos	43(100)	106(100)	12(100)	>0,05
Cefalea	42(97,7)	104(98,1)	12(100)	>0,05
Dolor lumbar	21(48,8)	47(44,3)	5(41,7)	>0,05
Diaforesis	18(41,9)	43(40,6)	2(16,7)	>0,05
Dolor abdominal	19(44,2)	42(39,6)	0(0,0)	>0,05
Artralgias	18(41,9)	39(36,8)	3(25%)	>0,05
Coluria	17(39,5)	33(31,1)	1(8,3)	>0,05
Mialgias	17(39,5)	45(42,5)	4(33,3)	>0,05
Emesis	12(27,9)	16(15,1)	3(25)	>0,05
Dolor torácico	6(14)	15(14,2)	1(8,3)	>0,05
Tos	11(25,6)	11(10,4)	1(8,3)	>0,05
Diarrea	4(9,3)	15(14,2)	2(16,7)	>0,05
Disnea	5(11,6)	13(12,3)	2(16,7)	>0,05
Otalgia	3(7,0)	4(13,8)	0(0,0)	>0,05
Epistaxis	2(4,7)	2(1,9%)	0(0,0)	>0,05
Gingivorragia	2(4,7)	0(0,0)	0(0,0)	>0,05

Tabla 4. Distribución de pacientes con malaria según sus signos y especie parasitaria.

Signos	<i>P. falciparum</i> (n=43) n (%)	<i>P. vivax</i> (n=106) n (%)	Mixto (n=12) n (%)	Valor P
Palidez	33(76,7)	80(75,5)	12(100)	>0,05
Ictericia	11(25,6)	19(17,9)	12(100)	>0,05
Hepatomegalia	10(23,3)	8(7,5)	1(8,3)	<0,05
Somnolencia	3(7,0)	2(1,9)	2(16,7)	>0,05
Esplenomegalia	7(16,3)	4(3,8)	0(0,0)	<0,05
Convulsión	3(7,0)	0(0,0)	0(0,0)	>0,05
Edema	2(4,7)	3(2,8)	1(8,3)	>0,05
Estupor	4(9,3)	2(1,9)	0(0,0)	>0,05
Ascitis	1(2,3)	0(0,0)	0(0,0)	>0,05

±129,81 U/L) fue mayor que en los pacientes con infección por *P. falciparum* y *P. vivax* con una diferencia significativamente estadística ($P<0,05$) (Tabla 5).

Coinfecciones

De la muestra conformada por 161 pacientes, se encontró que 55 (34,2 %) pacientes presentaron coinfección con otro patógeno, siendo más frecuentes entre los pacientes con *P. falciparum* (48,8 %) que en los pacientes con *P. vivax* (29,2 %); sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,098$) (Tabla 6). De los 55 pacientes con coinfección, en 44 (80 %) de ellos se identificó coinfección con un solo patógeno, y en 11 (20 %) pacientes se encontraron más de un patógeno. La coinfección con 1 solo patógeno fue más frecuente en los pacientes con Malaria con infección mixta (100 %), seguido de los pacientes con *P. vivax* (80 %). Por el contrario,

Tabla 5. Distribución de pacientes con diagnóstico de malaria según pruebas de laboratorios y especie parasitaria.

Pruebas de laboratorio	P. falciparum	P. vivax	Mixto	Valor P
	(n=43) Media (DE)	(n=106) Media (DE)	(n=12) Media (DE)	
HB (g/dL)	10,99 (±1,97)	11,00 (±1,89)	10,96 (±1,97)	>0,05
HTC (%)	34,00(±6,02)	34,02 (±5,73)	33,92 (±6,01)	>0,05
Leucocitos (109/L)	6,29 (±2,79)	6,32 (±2,83)	6,29 (±2,80)	>0,05
Plaquetas (109/L)	87,60 (±42,99)	86,86 (±37,44)	89,28 (±47,78)	>0,05
Glicemia (mg/dL)	78,8 (±24,62)	77,94 (±24,43)	78,78 (±24,63)	>0,05
Urea (mg/dL)	34,86 (±26,28)	34,98 (±26,67)	34,82 (±26,38)	>0,05
CR (mg/dL)	1,08 (±0,82)	1,07 (±0,84)	1,07 (±0,83)	>0,05
BT (mg/dL)	3,28 (±2,91)	3,12 (±2,44)	3,26 (±2,92)	>0,05
AST (U/L)	99,6 (±75,82)	95,21 (±68,82)	100,01 (±76,4)	<0,05
ALT (U/L)	106,23 (±130,06)	100,85 (±100,35)	108,06 (±129,81)	<0,05
LDH (U/L)	537,56 (±178,98)	537,06 (±177,62)	537,10 (±180,22)	<0,05

HB: Hemoglobina, HTC: Hematocrito, CR: Creatinina BT: Bilirrubina total, AST: Aspartato aminotransferasa ALT: Alanina aminotransferas, LDH: Lactato deshidrogenasa

la coinfección por 2 o más patógenos fue más frecuente en pacientes con *P. falciparum* (23,8 %) comparado con *P. vivax* (19,4 %), aunque no hubo diferencias significativamente estadísticas.

Tabla 6. Distribución de pacientes con diagnóstico malaria según la presencia o no de coinfecciones y especie parasitaria.

Presencia de coinfección	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	Mixto	Total
	(n=43) n (%)	(n=106) n (%)	(n=12) n (%)	(161) n (%)
Con	21(48,8)	31(29,2%)	3(25)	55(34,2)
Sin	22(51,2)	75(70,8)	9(75)	106(65,8)

χ^2 corrección de Yates =2,89 gl= 1 p=0,098 (NS)

Dentro de los pacientes con coinfección, 24/55 (43,6 %) estaban coinfectados con virus del Dengue (VD); la segunda coinfección más frecuente fue con el virus de la Hepatitis A (VHA) con 19/55 (34,5 %) pacientes (Tabla 7). No se encontró ningún paciente coinfectado con el virus de la hepatitis C. Las prevalencias de coinfección en nuestro estudio (n=161) fueron 14,9 %, 11,8 %, 6,2 %, 5,5 % y 3,7 % para VD, VHA, VHB, VCHIK y LP, respectivamente. En los pacientes coinfectados por 2 o más patógenos, se encontró en 4/11 (36,4 %) la coinfección simultánea con VD/VHA, las otras coinfecciones con más de un patógeno fueron el VD/VCHIK, VHA/VHB, VHA/LP, VCHIK /LP y VD/LP cada una de ellas con 1 paciente. Por último, encontraron 2 pacientes con coinfección por 3 patógenos diferentes, uno con VD/VCHIK/VHA y otro con VD/VCHIK/LP.

Tabla 7. Distribución de pacientes con diagnóstico malaria según tipo de coinfección y especie parasitaria.

Coinfección*	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	Mixto	Total	Valor P
	(n=21) n (%)	(n=31) n (%)	(n=3) n (%)	n (%)	
Virus del Dengue	9 (42,9)	14 (45,2)	1 (33,3)	24 (43,6)	<0,05
Virus de Hepatitis A	7 (33,3)	11 (35,5)	1 (33,3)	19 (34,5)	>0,05
Virus de Hepatitis B	4 (19,0)	5 (16,1)	1 (33,3)	10 (18,2)	>0,05
Virus del Chikungunya	4 (19,0)	5 (16,1)	0 (0,0)	9 (16,4)	>0,05
Leptospira spp.	3 (14,3)	3 (9,7)	0 (0,0)	6 (10,9)	>0,05

* Los pacientes coinfectados con más de 1 patógeno se añadieron de manera independiente a cada grupo de coinfección.

Asociación entre Malaria complicada y coinfecciones

De la muestra conformada por 161 pacientes con diagnóstico de malaria, 69 (42,9 %) pacientes cumplieron los criterios para Malaria

complicada de acuerdo a los últimos guías de Organización mundial de la salud ¹⁴. Los casos más frecuentemente complicados fueron los pacientes con infección por *P. falciparum* (55,8 %) pacientes, seguido de *P. vivax* (39,6 %)

con una diferencia significativamente estadística con un valor $P < 0,05$. Dentro de los pacientes coinfectados un 56,36 % fueron clasificados como Malaria complicada, en comparación con el grupo de pacientes sin coinfección donde solo un 35,89 % fueron complicados, esta diferencia fue estadísticamente significativa con un valor $P = 0,018$ (Tabla 8). La mitad de los pacientes coinfectados con VD presentó malaria complicada.

Tabla 8. Distribución de pacientes con malaria según la severidad de la enfermedad y la presencia o no de coinfección.

Severidad	Coinfección		Total (n=161) n (%)
	Si (n=55) n (%)	No (n=106) n (%)	
Complicado	31 (56,36)	38 (35,89)	69 (42,85)
No Complicado	24 (43,63)	68 (64,15)	92 (57,14)

χ^2 corrección de Yates = 4,21 gl= 1 $P = 0,018$ (S)

DISCUSIÓN

Un total de 161 pacientes con diagnóstico de malaria fueron incluidos, 106 (65,8 %) presentaron infección por *P. vivax*, 43 (26,7 %) por *P. falciparum* y solo 12 (7,4 %) pacientes presentaron malaria mixta; la mayoría de los pacientes fueron hombres (63,9 %) pacientes fueron hombres, la media de edad en el estudio fue de 33,8 ($\pm 13,43$) años, estos hallazgos fueron similares a lo reportado por Cáceres¹¹ y por el último boletín epidemiológico publicado por Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela en el año 2016¹⁰. La ocupación más frecuente (37,3 %) fue la minería ilegal, lo cual se puede explicar por la proximidad entre las zonas mineras del estado y Ciudad Bolívar.

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional señaló al Estado Bolívar como el origen del 74,3 % de la casuística nacional para el año 2011. Los municipios con mayor Índice parasitario anual (IPA) fueron: Sifontes, El Callao, Gran Sabana, y Cedeño, además Cáceres¹¹, encontró también que el municipio Sifontes, ocupa el primer lugar de casos de malaria en el estado (53,7 %) y de la incidencia nacional (46,4 %). Nosotros encontramos 159 pacientes eran procedentes del estado Bolívar (98,7 %) de ellos 63/159 (39,6 %) habían estado en el último mes en del municipio Sifontes, con mayor frecuencia en el Kilómetro 88 (52,4 %), sin embargo, a diferencia de los encontrados en otros estudios epidemiológicos el

segundo municipio de procedencia más frecuente fue Heres con 52 (32,7 %) pacientes, de los cuales 46 (88,5 %) procedía de Ciudad Bolívar, esto se puede explicar por el hecho de que los sitios de captación de las muestras fueron en esta ciudad, planteando de esta manera que parte de esos casos sean recaídas de Malaria o casos autóctonos de Ciudad Bolívar (Malaria Urbana).

En nuestro estudio los síntomas más frecuentemente fueron: fiebre, escalofríos y cefalea, independientemente de la especie parasitaria. La presencia de dolor lumbar también fue un síntoma frecuente, se presentó en más del 40 % de los pacientes, mientras que los síntomas menos frecuentes fueron epistaxis y gingivorragia; hallazgos clínicos similares fueron documentados por Tovar y col.¹⁴ en un estudio retrospectivo que caracterizó clínicamente la malaria por *P. falciparum* en pacientes de Hospitalizados en el Complejo Hospitalario universitario "Ruiz y Páez", encontrando la fiebre, escalofríos y cefalea como los síntomas más frecuentes, sin embargo, la presencia de dolor lumbar fue presentada en menor proporción (13,3 %), pero la presencia de epistaxis (16,7 %) fue mayor que en nuestro estudio.

El signo más frecuente fue la palidez cutáneo-mucosa, la cual se documentó en 33 (76,3 %), 80 (75,5 %) y en 12 (100 %) de los pacientes con infección por *P. falciparum*, *P. vivax* e infección mixta, respectivamente. Por otro lado, en los pacientes con *P. falciparum* el hallazgo de hepatomegalia (23,3 %) y esplenomegalia (16,3 %) fue más frecuente que pacientes con infección por *P. vivax* e infección mixta, con una diferencia significativamente estadística ($P < 0,05$). Por su parte Tovar y col.¹⁴ documentó palidez cutáneo-mucosa en el 70,7 % de los pacientes con *P. falciparum*, sin embargo, encontró una menor frecuencia de hepatomegalia (6,7 %) y no registró los hallazgos de esplenomegalia. Estas diferencias en la presentación clínica pueden ser explicadas por la presencia de coinfecciones en los pacientes con Malaria, como lo señala Magalhães y col.¹⁵ los pacientes coinfectados tienen una mayor probabilidad de presentar hepatomegalia e ictericia en comparación con aquellos con mono infección de malaria.

En cuanto a los paraclínicos, la anemia leve, la trombocitopenia moderada y la elevación de la LDH fueron otro hallazgo relevante en todos los grupos parasitarios. Por su parte Tovar y col.¹⁴ encontró una media de hemoglobina de 8,7 \pm 2,23 g/dL (Anemia moderada), la cual es más baja que la hallada en nuestros pacientes con *P. falciparum* (10,99 \pm 1,97 g/dL). La media de plaquetas en

nuestros pacientes con *P. falciparum* fue de $87,60 \pm 42,99 \text{ mm}^3$, inferior a la hallada por Tovar y col. ($110 \pm 631,74 \text{ mm}^3$)¹⁴. Las transaminasas (AST, ALT) se encontraron más elevadas en pacientes con *P. falciparum* e infección mixta que en los pacientes con *P. vivax*, con una diferencia significativamente estadística ($P < 0,05$). Los valores de bilirrubina total estuvieron elevados en todos los grupos, independientemente de la especie parasitaria. Tovar y col.¹⁴ por su parte también documentó una elevación de las aminotransferasas, aunque menor que en nuestro estudio; la media de la bilirrubina total ($2,92 \pm 2,96 \text{ mg/dL}$) fue menor que la hallada en los pacientes de nuestro estudio con *P. falciparum* ($3,28 \pm 2,91 \text{ mg/dL}$).

La prevalencia de coinfección determinada en nuestro estudio fue del 34,2 % (55/161), fue más frecuentes entre los pacientes con *P. falciparum* (48,8 %) que en los pacientes con *P. vivax* (29,2 %), aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,098$). Los pacientes con menos coinfecciones fueron los diagnosticados con malaria mixta (25 %). En Venezuela, existen muy pocos estudios para comparar este hallazgo, no obstante, en otros países se han documentado diversos trabajos en los que cuales se reporta una prevalencia relevante de coinfección con Malaria, entre ellos destacan las investigaciones realizadas por Braga y col.¹⁶ y Magalhães y col.¹⁵ en Brasil; Barua y Gil¹⁷ en Mumbai; Klein y col.⁸, en Kenia; Oyeyemi y Amugo¹⁸ en Nigeria; Kinimi y col.¹⁹ en Tanzania; Loganathan y col.²⁰ en la India, entre otros.

De los 55 pacientes con diagnóstico de malaria que presentaron coinfección, en 44 (80 %) de ellos se logró identificar coinfección con un solo patógeno, y en 11 (20 %) pacientes se encontraron más de un patógeno. En un 80,6 % y 76,2 % de los pacientes con *P. vivax* y *P. falciparum* coinfectados respectivamente se documentó solo 1 patógeno asociado, la coinfección por 2 o más patógenos fue menos frecuente, 19,4 % y 23,8 % respectivamente, no hubo diferencias significativamente estadísticas entre los dos grupos parasitarios ($P = 0,98$). De igual manera Islam y col.⁹ y Lindo y col.⁷ encontraron asociaciones con más de un patógeno; sin embargo, aunque muchos de los trabajos publicados han reportado diversas asociaciones, estos no hacen referencia al porcentaje de frecuencia de coinfección entre las diferentes especies parasitarias de *Plasmodium*.

La coinfección más frecuentemente asociada a malaria fue dengue (VD), documentada en 24/55 (43,6 %) de los pacientes; además se encontró una diferencia estadísticamente significativa

($P < 0,05$) al comparar la frecuencia de coinfección con VD en relación a la especie parasitaria. La prevalencia de la coinfección Malaria/VD en nuestro estudio fue de 14,9 %, inferior a la documentada por Buitrago y Buitrago (5,88 %)²¹ en un estudio transversal realizado en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez". Por otro lado, Magalhães y col.¹⁵ en un estudio transversal en pacientes hospitalizados con síndrome febril agudo en la Amazonia brasileña encontró una prevalencia de coinfección Malaria/VD de 2,8 %. De igual manera en otro estudio con 156 casos febriles, Barua y Gil¹⁷, encontró una prevalencia de coinfección de 10,25 %. Debe destacarse que la técnica usada permite desestimar en gran medida las reacciones cruzadas entre estas infecciones, tal como señalan Buitrago y Buitrago²¹, las pruebas de screenigs tipo Dengue Blott, tienden a positivizarse en pacientes con Malaria, y por ende, es necesario hacer diagnóstico con técnicas de mayor especificidad como lo son las pruebas tipo ELISA, siendo especialmente útil la medición de Inmunoglobulina tipo M, dada la posibilidad de infecciones previas por el VD.

La coinfección con Hepatitis A (VHA) se encontró en 19/55 (34,5 %) pacientes. La prevalencia de coinfección Malaria/VHA en todos los pacientes estudiados fue de 11,8 %, más alta que la encontrada por Klein y col.⁸, cuando estudio 222 casos de malaria no complicada documentando una incidencia de infecciones por VHA en pacientes con malaria por *P. falciparum* de 1,7 infecciones/persona-año, mientras que la incidencia acumulada de VHA durante el período de seguimiento de 3 meses fue de 0,27 infecciones/persona-año. La alta incidencia de coinfección con VHA documentada en nuestro estudio podría estar asociada al aumento de la incidencia de infección por VHA en la recién, así como a los brotes ocurridos durante el período de realización del estudio (datos no publicados).

La infección por el virus de la Hepatitis B (VHB) se observó en 10/55 (18,2 %) pacientes, con una prevalencia general de 6,2 %, Braga y col.¹⁶ evaluó a 545 pacientes con malaria en Coari, en la Amazonia occidental de Brasil documentando una seroprevalencia de HBsAg fue de 4,2 % y de anti-HBc de 49,7 %. Los pacientes con marcadores serológicos de VHB no presentaron diferencias clínicas que aquellos con malaria solamente, ni mostraron ninguna asociación con signos de compromiso hepático. Aunque no muestran una significación estadística, los sujetos reactivos con HBsAg presentaron una menor carga parasitaria y mayores títulos de anticuerpos. Por su parte Oyeyemi y Amugo¹⁸ evaluaron 166 sujetos,

encontrando una prevalencia de *P. falciparum*, el virus de la hepatitis B y la coinfección de los dos patógenos fue de 33,1 %, 22,9 % y 6,6 %, respectivamente.

En este trabajo no encontramos diferencias significativas entre el curso clínico de pacientes coinfectados con VHB, sin embargo, se requiere una mayor cantidad de pacientes para emitir conclusiones dado que en otros estudios se ha documentado que en pacientes con malaria, el VHB induce principalmente una respuesta inmune proinflamatoria tipo 1 (Th1), que es importante para el aclaramiento de *Plasmodium*, pero también está implicada en la gravedad de la enfermedad. Aunque es intrigante, poco se sabe de los efectos del VHB en la presentación clínica de la malaria, algunos estudios sugieren que la malaria por *P. falciparum* modula la viremia por VHB en pacientes con infección crónica por VHB³. En cuanto al virus de hepatitis C, no se encontraron pacientes coinfectados. Sin embargo, la coinfección entre estos dos patógenos no ha sido estudiada en gran medida, pero debido a la superposición epidemiológica, es posible que los individuos puedan padecer malaria y hepatitis C.

La infección por el virus del chikungunya (CHIK) se vio en 9/55 (16,4 %) pacientes con una prevalencia general de 5,5 %. Datos similares fueron documentados por Kinimi y col.¹⁹, quienes evaluaron 400 pacientes febriles sometidos a prueba de malaria, en Tanzania en el 2015. La seroprevalencia global de la infección por chikungunya fue del 24,25 % (97/400). La tasa de coinfección de chikungunya y malaria fue del 7,14 % (8/112). Por otro lado la coinfección con *Leptospira* spp. (LP) fue encontrada en 6/55 (10,9 %) pacientes, con una prevalencia general de 3,7 %. Loganathan *et al.*²⁰ evaluaron la prevalencia de coinfección por leptospirosis y malaria en pacientes ingresados con fiebre en el sur de la India, encontrando 48 (22 %) casos de coinfección. Asimismo Wongsrichanalai y col.²² presentaron dos casos de malaria en un área de Tailandia en la frontera entre Tailandia y Myanmar con evidencia serológica de coinfección Malaria/leptospirosis (*Leptospira serovar icterohaemorrhagiae* y *Leptospira serovar bataviae*). En este mismo contexto, Srinivas y col.²³ presentaron un caso de sepsis severa secundaria a una infección doble con malaria por *P. falciparum* y leptospirosis.

Respecto a los 11 pacientes coinfectados por 2 o más patógenos, se encontró en 4 (36,4 %) de ellos que la coinfección simultánea con VD/VHA. A su vez, se encontraron 2 pacientes con coinfección por 3 patógenos diferentes, uno con VD/CHIK/

VHA y otro con VD/CHIK/LP. Sin embargo, haciendo una extensa revisión de la literatura, no se encontraron trabajos que reportaran hallazgos similares a estos. Las otras coinfecciones con 2 patógenos fueron VD/CHIK, VHA/VHB, VHA/LP, CHIK /LP y VD/LP cada una de ellas con 1 paciente. Islam y col.⁹ estableció la prevalencia de malaria, dengue y chikungunya y su asociación con criaderos de mosquitos en Bangalore, India, encontrando 47 muestras de sangre positivas: 33 para chikungunya, 3 para el dengue y 11 para la malaria. Lindo y col.⁷ encontró seropositividad para el dengue, leptospirosis y malaria en un 38,4 y 6,0 y 6,5 %, respectivamente, indicativo de tres epidemias concurrentes. La exposición mixta a las tres enfermedades fue rara (0,1 %), al igual que el dengue/malaria mixta (2,4 %); dengue/leptospirosis (1,6 %), y leptospirosis/malaria (0,03 %). De igual manera, Singhsilarak y col.²⁴ realizaron pruebas de serodiagnóstico para la infección por el virus del dengue y para leptospirosis en 194 sueros pacientes con malaria por *P. falciparum* en Tailandia. No se demostraron títulos de anticuerpos diagnósticos de infección por el virus del dengue, pero 15 (7,7 %) sueros dieron positivo para leptospirosis.

Del total de los pacientes estudiados, 42,9 % pacientes cumplían los criterios para malaria complicada de acuerdo a los últimos lineamientos de la Organización mundial de la salud²⁵. Los casos más frecuentemente complicados ocurrieron entre los de pacientes con infección por *P. falciparum* (55,8 %), seguido de *P. vivax* (39,6 %) con una diferencias significativamente estadística $P < 0,05$; esto está de acuerdo con los diferentes estudios donde la mayoría de los casos de malaria complicada son por *P. falciparum*, como lo señala Tobón y col.²⁶, quien estudio 64 casos de malaria complicada, de igual manera Murillo y col.²⁷ seleccionó una muestra de 62 historias clínicas en el Hospital San Francisco, Colombia. Observó que el 37 % de los casos presentó una complicación y el 63 % presentaron dos o más complicaciones. No obstante, al realizar la comparación de variables demográficas y especie parasitaria causante de las complicaciones, no se mostraron diferencias significativas.

Dentro de los pacientes coinfectados (n=55) se encontró que el 56,36 % tenía malaria complicada mientras que en el grupo de pacientes sin coinfección la frecuencia de complicados fue menor 35,89% con una diferencia estadísticamente significativa con un valor $P = 0,018$, estos resultados sugieren que el hecho de estar coinfectado con otro patógeno podrían cambiar el curso clínico de la enfermedad, datos que son soportados por otros

investigadores como Hartgers y col.²⁸ y Magalhães y col.¹⁵, quien estableció que todos los pacientes coinfectados tuvieron una mayor probabilidad de presentar una enfermedad grave (frente a dengue monoinfeccioso), hemorragia profunda (frente a *P. vivax* mono infectado), hepatomegalia e ictericia (frente a dengue monoinfeccioso) aunque sus hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio en Venezuela que determina la frecuencia de coinfecciones en pacientes con Malaria, evaluando 5 patógenos diferentes; la alta prevalencia de coinfección encontrada en una zona endémica para Malaria como el Estado Bolívar y los demás datos epidemiológicos mostrados en este estudio contribuye a la comprensión del comportamiento de las coinfecciones, mejorando así el diagnóstico oportuno y los tratamientos dirigidos en los pacientes con enfermedades febriles en la región endémica para Malaria, dado que la no identificación de los casos coinfección puede llevar a cambiar el curso clínico de los pacientes, aumentando la mortalidad en la región.

REFERENCIAS

- World Health Organization. World malaria report 2018. Accessed 28 Mar 2019: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>.
- Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Alert: Increase of malaria in the Americas. 30 Jan 2018, Washington. D.C.
- Andrade B, Santos C, Camargo L, Souza S, Reias A, Clarencio L, et al. Hepatitis B Infection Is Associated with Asymptomatic Malaria in the Brazilian Amazon. 2011;6(5):1-9.
- Mayer S, Tesh R, Vasilakis N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. Acta Trop. 2017;166:155-163.
- Furuya L, Liang S, Milinovich G, Soares R, Clements A, et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. BMC Infect Dis. 2016;16:84.
- Halsey E, Baldeviano G, Edgel K, Vilcarromero S, Sihuincha M, et al. Symptoms and immune markers in Plasmodium/dengue virus co-infection compared with mono-infection with either in Peru. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10.
- Lindo J, Brown P, Vickers I, Brown M, Jackson S, Lewis E. Leptospirosis and malaria as causes of febrile illness during a dengue epidemic in Jamaica. Pathog Glob Health. 2013;107(6):329-334.
- Klein P, Sasi P, Bashraheil M. Temporal association of acute hepatitis A and Plasmodium falciparum malaria in children. PLoS One. 2011;6(7).
- Islam M, Zulkifle M, Sherwani A, Ghosh S, Tiwari S. Prevalence of malaria, dengue, and chikungunya significantly associated with mosquito breeding sites. J IMA. 2015;43(2):58-67.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). 2016. Semana Epidemiológica N° 52. [En línea]. Disponible: <https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Boletin-Epidemiologico-2016.pdf>. [Noviembre, 2018].
- Cáceres JL. La malaria en el Estado Bolívar, Venezuela: 10 años sin control. Bol Malariol Salud Amb. 2011;51(2):207-214.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS). 2017, febrero. Alerta Epidemiológica Aumento de casos de malaria. [En línea]. Disponible: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-feb-15-phe-alerta-epi-malaria.pdf>. [Octubre, 2018].
- World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki-Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. J Am Med Assoc. 1997;277(11):925-926.
- Tovar C, Tovar R, Sandoval M, Yary S. Comportamiento clínico y de laboratorio de malaria por *Plasmodium falciparum*. Complejo Hospitalario Universitario Ruíz y Páez. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. 2003-2012. Bol Venez Infectol. 2018;29(1):34-41.
- Magalhães B, Siqueira A, Alexandre M, Souza M, Gimaque J, Bastos M, et al. *P. vivax* malaria and dengue fever co-infection: A cross-sectional study in the Brazilian Amazon. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(10):3239.
- Braga W, Souza R, Silva E, Fonseca J, Tosta C. Coinfection between hepatitis B virus and malaria: Clinical, serologic and immunologic aspects. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(1):27-31.
- Barúa A, Gil N. A Comparative Study of Concurrent Dengue and Malaria Infection with their Monoinfection in a Teaching Hospital in Mumbai. J Assoc Physicians India. 2016;64(8):49-52.
- Oyeyemi O, Amugo A. Infección por *Plasmodium falciparum* y hepatitis B en población urbana de Nigeria. Braz J Infect Dis. 2015;19(6).
- Kinimi E, Bisimwa N, Misinzo P. Serologic evidence of chikungunya and malaria co-infection among febrile patients seeking health care in Karagwe district, Tanzania. J Home. 2018;20(4).
- Loganathan N, Ramalingam S, Ravishankar D, Shivakumar S. Co-Infection of Malaria and Leptospirosis—A Hospital Based Study from South India. Nat J Res Com Med. 2012;1(2):117-119.
- Buitriago R, Buitriago R. Coinfección malaria-dengue en pacientes del Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez". Octubre 2015-febrero 2016. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. Tesis de Grado. Dpto. Parasitología y Microbiología. Esc. Ciencias de la Salud. Bolívar, Venezuela. U.D.O. 2016:47. (Multígrafo).
- Wongsrichanalai C, Murray C, Gray M, et al. Co-Infection with Malaria and Leptospirosis. Am J Trop Med Hyg. 2003;68(5):583-585.
- Srinivas R, Agarwal R, Gupta D. Severe sepsis due to severe *falciparum* malaria and leptospirosis co-infection treated with activated protein C. Malar J. 2007;6:42.
- Singhsilak T, Phongtananant S, Jenjittikul M, Watt G, Tangpakdee N, Popak N, et al. Possible acute coinfections in Thai malaria patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2006;37(1):1-4.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2014, abril.

- Malaria severa [En línea]. Disponible: www.who.int/malaria/publications/atoz/who-severe-malaria-tmih-supplement-2014.pdf. [Noviembre, 2018].
26. Tobón A, Giraldo C, Pineros J, Arboleda M, Blair S, Carmona J. Epidemiología de la malaria falciparum complicada: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia, 2003. *Rev Brasileira Epidemiol.* 2006;9(3):283-296.
 27. Murillo O, Pedroza C, Bolaños C, Del Toro E, Cubillos J, Chaparro P, Mosquera M. Malaria complicada en el Chocó: hallazgos clínicos y comparación de datos con el sistema de vigilancia. *Rev Salud Pública.* 2018;20(1):73-81.
 28. Hartgers F, Yazdanbakhsh M. Co-infection of helminths and malaria: Modulation of the immune responses to malaria. *Parasite Immunol.* 2006;28:497-506.

FE DE ERRATAS

En relación al vol 30, número 1, enero-junio 2019:

- 1) En el trabajo titulado Difteria en Venezuela: análisis de las manifestaciones clínicas y evolución de una serie de casos (pg 10), es PJ Quijada-Martínez y no PJ Quijada.
- 2) En el trabajo titulado Frecuencia de Infecciones en los pacientes con patología reumatológica del IAHULA, Mérida, 2016-2017 (pg 54), Pedro Quijada no es autor.