



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURI"

Departamento Medicina- Hospital

Título. Caracterización clínica de los pacientes con Malaria importada
ingresados en el IPK. Enero 2015-Diciembre 2016

Autor: Dr. Yves Mungwahali Kaduli

**Tesis para optar por el Título de Máster en Infectología y Enfermedades
Tropicales**

Habana, 2017



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURI"

Departamento Medicina- Hospital

Título. Caracterización clínica de los pacientes con Malaria importada ingresados en el IPK. Enero 2015-Diciembre 2016

Autor: Dr. Yves Mungwahali Kaduli

Tutores: Dr. Reinaldo L Menéndez Capote. Dr. Ciencias
Especialista II Grado en Medicina Interna
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales
Profesor Titular-Consultante

Dra. Olga Pomier Suárez
Especialista II Grado en Medicina Interna
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales
Profesora auxiliar

Tesis para optar por el Título de Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales

Habana, 2017

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría manifestar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas, sin las cuales, este trabajo no hubiera sido posible.

En primer lugar agradezco a Dios por su infinito amor que me brinda todos los días de mi vida, por estar siempre en los momentos difíciles y también en los más alegres, por ser el mejor Padre y amigo incondicional y sobre todo por darme el mejor plan para mi vida.

A mis tutores de tesis, el Dr. Reinaldo L Menéndez Capote. Dr. Ciencias , Especialista II Grado en Medicina Interna, Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales, Profesor Titular-Consultante, por su dedicación, confianza y gran talento científico; Dra. Olga Pomier Suárez, Especialista II Grado en Medicina Interna, Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales, Profesora auxiliar.

Decimos gracias al Dr. Carlos Fonseca y la Dra. Lilia M. Ortega por haber revisado el presente trabajo y con sus sugerencias.

En segundo lugar, a todos los profesores del Departamento de Medicina/ Subdirección de atención médica y Hospitalización del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, IPK, por haber colaborado tanto en mi formación como Máster como en la ejecución de esta tesis. Agradecer a mis compañeros y amigos Dr. Félix Baez Sarría, Dra. Idorkis García González, por todos los momentos compartidos en nuestra formación.

Especialmente, a Dra. Anizeth Carmen Sambo Bamana por su apoyo y dedicación en todo el tiempo. Igualmente, quiero agradecer su importante apoyo, amor y cariño en el cumplimiento de esta formación, hermano y familia Bernard Kateta Balibuno por el sacrificio financiamiento de mis cursos, sin él, no hubiera podido realizarlo..

A mis padres, Kaduli Bashimbe Moise, y Christine Karhemere, hermanos y hermanas: Issa Kaduli, Alain Kaduli, Godelive – Arlen Kaduli, Delphin Juma Kaduli, Leonard Bagalwa, Konkwa, Mufariji, Aciza, y Mugoli, toda la familia Bagalwa, y Karhemere.

En tercer lugar, a todos los que de una forma u otra han contribuido en mis logros sin mencionar toda en la lista, MI Mulamba Tangombe, familia Iteke, la Familia Gretel Rogelio, Y. Contreras Domínguez, D. Philippe Mabiála por su colaboración, sin la cual no podría haberse realizado este trabajo.

A Reine Shamanzila Natalie de haber estado con nosotros en los momentos difíciles.

A todos, en general.

Muchas Gracias.

Dr. Yves Mungwahali Kaduli

DEDICATORIA

A mi familia, que ha estado a mi lado en todo momento.

A Anizeth, sin cuyo apoyo constante, no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo.

A mi futuro esposa,

A mis hijos....., una nueva inspiración para la vida.

Dr. Yves Mungwahali Kaduli

SINTESIS

*Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de 46 pacientes adultos con Malaria importada ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, durante el periodo de Enero 2015 - Diciembre 2016, con el fin de caracterizar el cuadro clínico y la respuesta terapéutica, y contribuir al conocimiento de esta enfermedad. Los datos fueron procesados en una base de datos en Microsoft Excel y luego analizados en el programa estadístico SPSS. Predominaron los pacientes del sexo masculino, con una media de edad de 37 años. Es significativa la relación existente entre la severidad del cuadro clínico con mayor concentración de parásitos, supuesto estado no inmune de los pacientes, la especie *P. falciparum* y la proveniencia de un país del continente africano. La respuesta al tratamiento es excelente con los esquemas combinados utilizados sobre todo con Quinina. La respuesta demorada, está asociada a la mayor concentración de parásitos y al estado no inmune de los pacientes. Fue inadecuado el cumplimiento del tratamiento radical quimioproláctico al arribo al país en los provenientes de áreas endémicas. La detección temprana de los mismos, es un hecho sumamente importante para poder prevenir este fenómeno.*

Tabla de contenido

	pág.
Agradecimientos	i
Dedicatoria	ii
Síntesis	iii
Tabla de contenido	iv
Capítulo I. Introducción	
1.1- Antecedentes	1
1.2- Justificación.	5
1.3- Pregunta de investigación	6
Capítulo II. Objetivos	
General	6
Específicos	6
Capítulo III. Información previa	
3.1- El problema de la malaria	7
3.2- El agente causal y su ciclo vital	8
3.3- Fisiopatología	10
3.3.1- Episodios paroxísticos de la malaria y consideraciones generales .	10
3.3.2- Patogenia	12
3.3.2.1- Malaria del embarazo	15
3.3.2.2- Paludismo por transfusión	16
3.4- Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la malaria	17
3.4.1- Historia clínica y exploración física	18
3.4.2- Malaria grave por <i>P. falciparum</i>	21
3.4.2.1- Malaria cerebral	22
3.4.2.2- Hipoglicemia	23
3.4.2.3- Anemia	24
3.4.2.4- Edema pulmonar y dificultad respiratoria	25
3.4.2.5- Acidosis metabólica	26
3.4.2.6- Otras	26
3.4.3- Complicaciones crónicas del paludismo	27
3.4.3.1- Esplenomegalia tropical (esplenomegalia palúdica hiperreactiva) ..	27
3.4.3.2- Nefropatía palúdica cuartana	28
3.4.3.3- Linfoma de Burkitt e infección por el virus de Epstein-Barr	29
3.4.4- Malaria por <i>P ovale</i> y <i>vivax</i>	29
3.4.5- Malaria por <i>P malariae</i>	29

3.5-	Diagnóstico	30
3.5.1-	Frotis sanguíneo y gota gruesa	30
3.5.2-	Pruebas diagnosticas rápidas	31
3.5.3-	Métodos moleculares	33
3.5.4-	Otras pruebas de laboratorio	33
3.6-	Tratamiento	34
3-6.1-	Principios generales	34
3.6.2-	Características de los principales medicamentos antipalúdicos	36
3.6.3-	Malaria no complicada	36
3.6.3.1-	Autotratamiento de la malaria no complicada en los viajeros	38
3.6.3.2-	Tratamiento presuntivo intermitente en lactantes y mujeres Embarazadas	39
3.6.4-	Malaria grave	40
3.6.4.1-	Sepsis en la malaria grave	41
3.6.5-	Prevención	41
3.6.5.1-	Evaluación del riesgo	41
3.6.5.2-	Quimioprofilaxis.....	41
3.6.5.3-	Repelentes de mosquitos y medidas de evitación	42
3.6.5.4-	Vacuna	43
Capítulo IV. Material y Método		
4.1-	Diseño general del estudio.	44
4.2-	Selección de los pacientes	44
4.3-	Procedimientos	44
4.4-	Recolección de los datos.	45
4.5-	Análisis estadístico y presentación de los resultados	45
4.6-	Control semántico	45
4.7-	Operacionalización de las variables	48
4.8-	Aspectos éticos.	50
Capítulo V. Resultados y Discusión		51
Capítulo VI. Conclusiones		72
Capítulo VII. Recomendaciones		73
Capítulo VIII. Bibliografía		74
Capítulo IX. Anexos		
9.1-	Planilla de datos	81

Capítulo I. Introducción

1.1- Antecedentes

El paludismo es una enfermedad febril aguda potencialmente mortal causada por parásitos que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*. En el mundo hay más de 400 especies de *Anopheles*, pero solo 30 de ellas son vectores importantes del paludismo.

Las especies de Plasmodios clásicamente reconocidas como causantes de malaria humana son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, si bien dos de ellas - *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* - son las más peligrosas. Sin embargo, en los últimos años en países del Asia se ha incrementado el reporte de casos de malaria por *P. Knowlesi* ^(1, 2, 3, 4,5)

Puede resultar difícil reconocer el origen palúdico de los primeros síntomas (fiebre, dolor de cabeza, escalofríos y vómitos), que pueden ser leves. Si no se trata en las primeras 24 horas, el paludismo por *P. falciparum* puede agravarse, llevando a menudo a la muerte, pero en las zonas donde el paludismo es endémico, las personas pueden adquirir una inmunidad parcial, lo que posibilita la aparición de infecciones asintomáticas.

Entre 2000 y 2015, la incidencia de la enfermedad se ha reducido en un 37% a nivel mundial, y la tasa de mortalidad ha disminuido en un 60%. En el año 2000, había 106 países y territorios con transmisión activa de la enfermedad; a finales del año 2015 había solo 95 países y territorios que experimentaban una transmisión continua de la enfermedad. ^(4,6)

En la actualidad casi la mitad de la población mundial se encuentra en riesgo de padecer el paludismo. La mayoría de los casos y de las muertes se registran en el África subsahariana, pero también se ven afectadas Asia, Latinoamérica y, en menor medida, Oriente Medio. La OMS estima que en el año 2015 hubo 214 millones de casos de paludismo en todo el mundo (intervalo de incertidumbre 149-303 millones). El número de muertes por paludismo a nivel mundial cayó de un

estimado de 839 000 en el 2000 (rango: 653 000-1,1 millones), a 438 000 en el 2015 (rango: 236 000-635 000), con un descenso del 48%, la mayoría de ellas niños menores de cinco años en África subsahariana, aunque el paludismo ya no es la principal causa de muerte en los niños en esa zona. ⁽⁶⁾

Las medidas de prevención y tratamiento del paludismo han evitado más de 650 millones de casos de paludismo entre 2001 y 2015 y se calcula que, desde 2001, se han evitado unas 6,2 millones de muertes por malaria. ^(2,4)

El África subsahariana continúa soportando una parte desproporcionada de la carga mundial de la enfermedad. En 2015, el 88% de los casos y el 90% de los fallecimientos se han registrado en esta región

El 80% de los casos y el 78% de las muertes por paludismo en el mundo se registran en 15 países, la mayoría de ellos subsaharianos. Desde 2000, la disminución de la incidencia de la enfermedad en estos 15 países (un 32%) ha sido inferior a la de otros países (un 53%).

Se pueden producir epidemias de paludismo cuando el clima y otras condiciones favorecen súbitamente la transmisión en zonas donde la población tiene escasa o nula inmunidad, o cuando personas con escasa inmunidad se desplazan a zonas con transmisión intensa, como ocurre con los refugiados o los trabajadores migrantes e internacionalistas. ⁽²⁾

La inmunidad humana es un factor importante, especialmente entre los adultos residentes en zonas que reúnen condiciones de transmisión moderada a intensa. La inmunidad se desarrolla a lo largo de años de exposición y, a pesar de que nunca proporciona una protección completa, reduce el riesgo de que la infección cause enfermedad grave.

El diagnóstico y el tratamiento tempranos del paludismo atenúan la incidencia de la enfermedad, reducen sus efectos mortales y contribuyen a prevenir su

transmisión. La mejor opción terapéutica disponible, especialmente para el paludismo por *P. falciparum*, es el tratamiento combinado con artemisinina. ⁽²⁾

La OMS recomienda, antes de administrar el tratamiento, la confirmación del diagnóstico con métodos parasitológicos (ya sean pruebas de microscopía o de diagnóstico rápido), cuyos resultados pueden obtenerse en 30 minutos o incluso menos. ⁽⁷⁾

La prescripción de un tratamiento basada únicamente en la sintomatología debe reservarse para aquellos casos en los que no sea posible hacer un diagnóstico parasitológico. En las *Directrices para el tratamiento del paludismo* (tercera edición), publicadas por la OMS en inglés en abril de 2015, se dan recomendaciones más detalladas.

La lucha antivectorial es el medio principal de reducir la transmisión del paludismo, pues la transmisión depende de condiciones climáticas que pueden modificar el número y la supervivencia de los mosquitos, como el régimen de lluvias, la temperatura y la humedad. En muchos lugares la transmisión es estacional y alcanza su máxima intensidad durante la estación lluviosa e inmediatamente después

En la prevención de la enfermedad también se pueden utilizar medicamentos antipalúdicos. Los viajeros pueden tomar fármacos profilácticos que detienen la infección en su fase hemática y previenen así la enfermedad. La OMS recomienda regímenes especiales de tratamiento profiláctico intermitente para las embarazadas residentes en zonas donde la transmisión es moderada o alta, y a los lactantes residentes en zonas de África donde la transmisión es elevada.

En el año 2012, la OMS recomendó la quimioprofilaxis estacional del paludismo como estrategia adicional de prevención de la enfermedad en zonas del Sahel, mediante la administración de tandas terapéuticas mensuales de amodiaquina y

sulfadoxina-pirimetamina a todos los menores de 5 años durante la estación de máxima transmisión.

Según señala el historiador Pezuela la primera noticia que tenemos de la enfermedad en Cuba fue en 1620, en que se señala una epidemia de Fiebres Perniciosas. Desde esa fecha hasta 1840 se conoce como Período Primitivo o Antiguo, donde todas las fiebres se incluían en ese capítulo.

Con la aparición de la Academia de Ciencias, la Sociedad de Estudios Clínicos y la Prensa Médica, se desarrolló el Periodo Histórico hasta 1889 y durante el cual se reportaron brotes que pueden catalogarse de Malaria en las regiones de S Spiritus, Santa Clara, Bayamo, Matanzas y Sagua durante los años 1842, 44, 45, y 50 respectivamente. En el año 1988 una gran epidemia afectó Cabañas y Bahía Honda.

La gloria de haber hecho el primer diagnóstico de certeza del paludismo en Cuba corresponde al notable malariólogo y epidemiológico cubano doctor Tomás Vicente Coronado e Interian (1856-1928). El hallazgo lo reportó en su folleto El Microbio de la Malaria y su evolución de la sangre de los intoxicados publicado en La Habana, en 1890, diez años después de haber sido descubierto por Charles L. A. Laverán (1845-1922) y a sólo un año de haber sido aceptado, dicho descubrimiento, por la Academia de Ciencias de París. ^(8,9)

En los años 1922 y 1923 se señala el paludismo endémico en Oriente, exacerbándose en 1929 donde se reportan 60000 casos. Entre 1931-1933 mueren 1299 casos y a finales de 1934 se reportan 12500 enfermos. Se calcula que en Cuba en el periodo 1930-34 se reportaron un millón de casos. ⁽¹⁰⁾

En el año 1959 se crea la Comisión de Encuesta de Malaria por el Gobierno Revolucionario de Cuba y en 1961 el Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo. Después de varios años de encomiable labor, en 1967 se reporto el último caso autóctono de la enfermedad, la OPS/OMS certificó a Cuba como "país

libre de malaria" en el año 1972, presentándose desde entonces solamente casos importados. ^(11,12)

En aquellos países, como Cuba, en los cuales se ha logrado la eliminación de la transmisión por parásitos específicos causantes de la enfermedad es necesario adoptar una serie de medidas para evitar la reaparición de la transmisión, ^(2,13) mediante la Vigilancia y el Programa de Control Sanitario Internacional que permite identificar y evitar la introducción de enfermedades exóticas, dentro de las que se encuentra la malaria, enfermedad que ha sido la de mayor riesgo de introducción en los últimos años y contra la cual se han tenido que adoptar medidas especiales. ⁽¹⁴⁾

Es de destacar la relevancia que en términos sociales está teniendo el incremento de la llamada globalización, del turismo y de la facilidad de movilización de las personas entre los distintos escenarios epidemiológicos donde puede adquirirse o presentarse la malaria. ⁽¹⁵⁾

A pesar de las medidas de vigilancia mantenidas por el país para tratar de impedir su reintroducción, en los últimos años se han diagnosticados esporádicos casos de Malaria importada e introducida, producto del incremento de nuestro intercambio con países endémicos y la deficiente vigilancia, tratamiento y seguimiento de los pacientes, lo cual constituye un evento de emergencia epidemiológica. ^(14,16)

Por esa razón, surge el interés de realizar un análisis del comportamiento clínico, epidemiológicos y terapéuticos de estos casos para determinar aquellos factores que pueden contribuir en la aparición de este fenómeno

1.2- **Justificación.**

Como parte de la política de nuestro país de brindar ayuda a los países en vías de desarrollo con el objetivo de materializar su desarrollo económico tanto con la ayuda de profesionales en misiones internacionalistas, como con la presencia de

estudiantes en nuestros centros de estudios procedentes de estos países, se corre el riesgo de introducción de enfermedades endémicas en esos países como la Malaria. Esta enfermedad fue erradicada en Cuba en el año 1967, pero existen las condiciones climáticas adecuadas para la existencia del vector transmisor de la misma. Es necesario mantener un grupo de medidas para prevenir la entrada de esta enfermedad, por lo que se hace necesario realizar el estudio con vistas a determinar posibles factores que pueden contribuir.

1.3-Pregunta de investigación: El comportamiento clínico y la respuesta terapéutica de la malaria importada están relacionados con variables clínicas, epidemiológicas, inmunológicas y laboratoriales?

Capítulo II. Objetivos

Objetivo general

- Caracterizar el cuadro clínico y la respuesta terapéutica de pacientes con Malaria importada ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri durante el período de Enero 2015 a Diciembre 2016

Objetivos específicos:

- 1) Describir las principales manifestaciones clínicas y complicaciones del Paludismo y su relación con variables demográficas.
- 2) Determinar la respuesta terapéutica a los principales esquemas de tratamiento utilizados.
- 3) Relacionar las formas clínicas de presentación (complicada y no complicada) y la respuesta terapéutica con variables epidemiológicas, inmunológicas y laboratoriales.

Capítulo III- Información previa

3.1- El problema de la malaria

La malaria o paludismo constituye un problema de salud en los países tropicales en vías de desarrollo debido a que anualmente causa alrededor de 250 millones de enfermedades febriles y varios millones de fallecimientos, la mayor parte en niños menores de cinco años de edad y en gestantes de África Subsahariana. ^(1,17-21)

La introducción de la Cloroquina y del diclorodifenil-tricloroetano (DDT) a finales de la Segunda Guerra Mundial originó un cambio en la lucha frente a la malaria. Tras la recuperación de la economía después de la guerra y la aparición de un espíritu renovado de cooperación internacional, hubo un gran optimismo respecto a la posibilidad de que estos nuevos productos permitieran eliminar la malaria; así, en 1955 la OMS inició su campaña para erradicar la enfermedad. Después se comprobó que este objetivo era demasiado optimista y en 1967 se interrumpieron los programas de fumigación con DDT que constituían uno de los aspectos clave de la campaña de erradicación. No obstante, la campaña junto a otros factores dio lugar a muy buenos resultados en algunas regiones geográficas (ej. Asia, Caribe. ⁽¹⁷⁾

Una excepción importante la constituyen los países de África Subsahariana, en los que la malaria sigue fuertemente arraigada. Incluso los programas más intensos de fumigación y erradicación en las áreas endémicas de esta región no permitieron eliminar la eficaz transmisión de la malaria por el mosquito *Anopheles gambiae*.

No obstante, la gran disponibilidad y uso de Cloroquina representó una medida de refuerzo importante para la salud de los niños pequeños africanos que sufren la infección por *P. falciparum*, la especie responsable de la forma más grave de malaria. A medida que la Cloroquina se distribuyó cada vez con mayor frecuencia entre los decenios de 1950 y 1970, comenzaron a disminuir las tasas de mortalidad por malaria en África, alcanzando aproximadamente la mitad de la cifra existente en la época. ⁽²²⁾

Por desgracia, el uso masivo de Cloroquina durante el decenio de 1980 dio lugar a la aparición de cepas de *P. falciparum* resistentes a Cloroquina que se propagaron por toda África. Durante los decenios de 1980 y 1990, hubo un resurgimiento de la malaria y aumentó de nuevo la tasa de mortalidad por esta enfermedad. El efecto de la resistencia frente a Cloroquina fue especialmente evidente en los niños pequeños, que no poseen la inmunidad anti malaria parcialmente protectora, debido a que esta forma de inmunidad suele aparecer tras episodios repetidos de la enfermedad.

En ausencia de una vacuna efectiva, el buen resultado del tratamiento de la malaria en África depende del hecho de que los nuevos fármacos sean económicamente asequibles y de fácil distribución.

3.2. El agente causal y su ciclo vital

Los parásitos de la malaria pertenecen al grupo *Apicomplexa* de protozoos, en el que se incluyen otros patógenos como los géneros *Babesia*, *Toxoplasma* y *Cryptosporidium*. Este grupo se caracteriza morfológicamente por la presencia de un complejo especializado de orgánulos apicales (micronemas, roptrias y gránulos densos) implicados en la invasión de la célula huésped. ⁽¹⁷⁾

Hay cuatro especies de *Plasmodium* que son clasificadas como parásitos de la malaria humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Además, algunos parásitos de la malaria correspondientes a otros primates (ej. *P. knowlesi*, *P. cynomolgi* y *P. simium*) también pueden infectar de manera infrecuente al ser humano en condiciones naturales. ^(17,23-26) Así, tras el reconocimiento reciente de la elevada frecuencia de las infecciones humanas causadas por *P. knowlesi* (un patógeno natural de los macacos), se ha propuesto que este parásito es un «quinto parásito de la malaria humana», responsable de una morbimortalidad significativa en Malasia. ⁽¹⁷⁾

En 1880, Alphonse Laverán observó por primera vez la presencia de parásitos de la malaria en una muestra de sangre humana, incluyendo la exflagelación de los microgametos que generalmente se originan en el mosquito. Finalmente, se estableció que los parásitos del torrente sanguíneo se reproducen por

mecanismos asexuales en el estado haploide. Durante el desarrollo eritrocitario, algunos parásitos muestran un cambio hacia formas sexuales a través de mecanismos poco conocidos: los gametocitos masculino y femenino. Éstas son las formas que ingieren los mosquitos *Anopheles* y que infectan a los mismos, tal como demostraron Ronald Ross y Battista Grassi en el decenio de 1890. Los gametocitos se originan en los eritrocitos del intestino intermedio del mosquito en forma de microgametos masculinos y femeninos que se fertilizan entre sí formando cigotos diploides que, a su vez, se diferencian hacia ovocinetos y se localizan en el interior de la pared del intestino medio del mosquito. Cada ovocineto da lugar a un ovoquiste que contiene hasta 1000 esporozoítos que salen hacia el exterior y son transportados por la hemolinfa del insecto hasta sus glándulas salivales, procesos en el mosquito requieren un período de incubación extrínseco de 1-2 semanas. ^(17,23-26)

Los mosquitos inyectan los esporozoítos al ser humano cuando le pican. Shortt y Garnham demostraron en 1948 que los esporozoítos deben invadir en primer lugar los hepatocitos para replicarse en los mismos antes de que se puedan diferenciar hacia merozoítos capaces de iniciar el ciclo intraeritrocitario.⁽¹⁷⁾ Los esporozoítos inyectados tardan típicamente varias horas en atravesar los tejidos dérmicos y en migrar a través de las barreras celulares del huésped antes de alcanzar los sistemas sanguíneo y linfático, y de ser transportados hasta el hígado. Un motor molecular localizado entre la membrana plasmática del esporozoíto y un complejo doble de la membrana interna facilitan la motilidad para este trayecto, al tiempo que las proteínas de la superficie del esporozoíto relacionadas con este motor molecular proporcionan la tracción necesaria para que el parásito pueda atravesar las barreras tisulares en sus procesos de tránsito e invasión. La invasión de los hepatocitos por parte de los esporozoítos tiene lugar a través de una serie coordinada de pasos que incluyen el contacto con la célula huésped, los acontecimientos de señal con descarga de calcio, la liberación de los ligandos y de las moléculas de procesamiento a partir de los micronemas y otros orgánulos del complejo apical del esporozoíto, y la entrada activa del esporozoíto en una

vacuola parasit6fora inducida en el citoplasma del hepatocito.^(17, 22- 27) (Figura 1 y 2)

La mol6cula tetraspanina CD81 del hu6sped es importante para la entrada de los esporozo6itos en los hepatocitos. En dos estudios recientes se ha demostrado que el receptor de la fagocitosis tipo I clase B SR-B1, un correceptor conocido con el 6ntigeno CD81 para la invasi6n de los hepatocitos por parte del virus de la hepatitis C (VHC), tambi6n facilita la infecci6n de los hepatocitos por *Plasmodium*. Una posible funci6n de SR-B1 es la organizaci6n de CD81 en microdominios enriquecidos con tetraspanina, que son 6reas de membrana preferentes para la entrada de los esporozo6itos. Dado que SR-B1 es vital para la provisi6n de colesterol al hepatocito a trav6s de la captaci6n de los 6steres HDL.

3.3. Fisiopatolog6a

3.3.1. Episodios parox6sticos de la malaria y consideraciones generales

La malaria es una enfermedad febril aguda que a menudo, aunque no siempre, cursa con la aparici6n de los episodios parox6sticos cl6sicos: escalofr6os seguidos

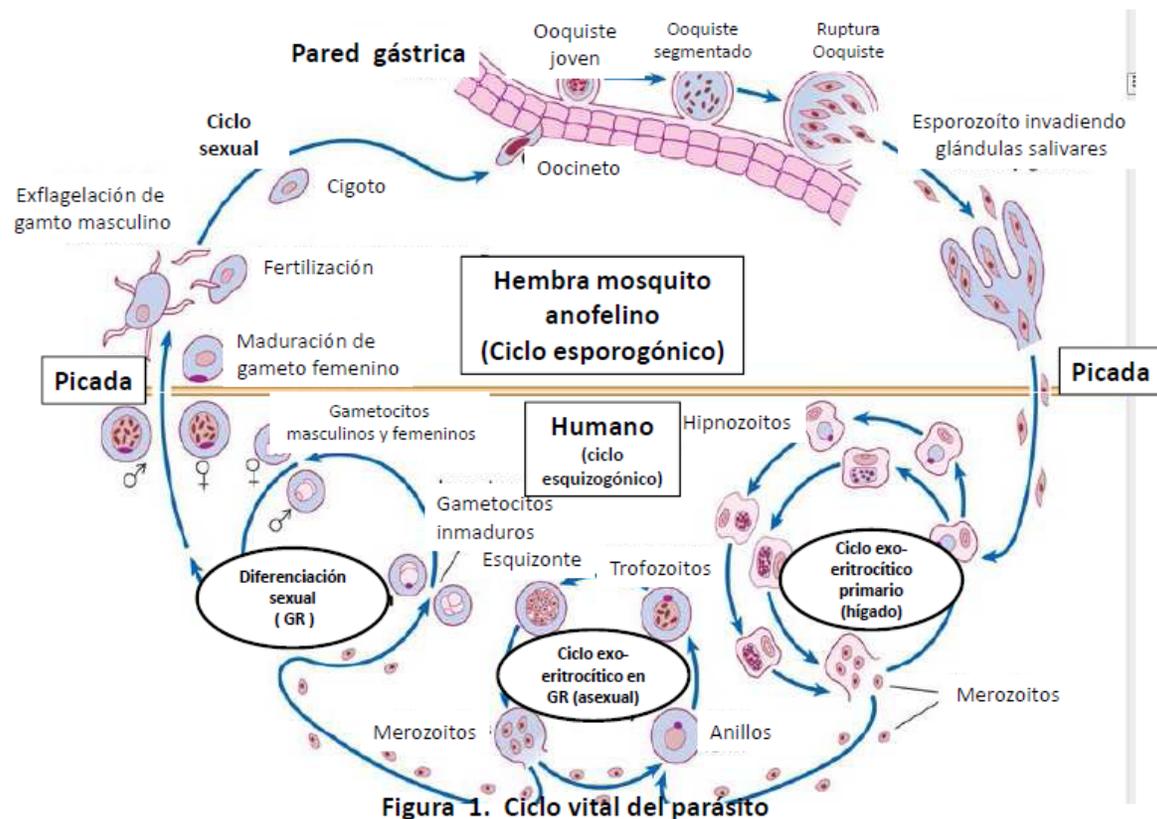


Figura 1. Ciclo vital del par6sito

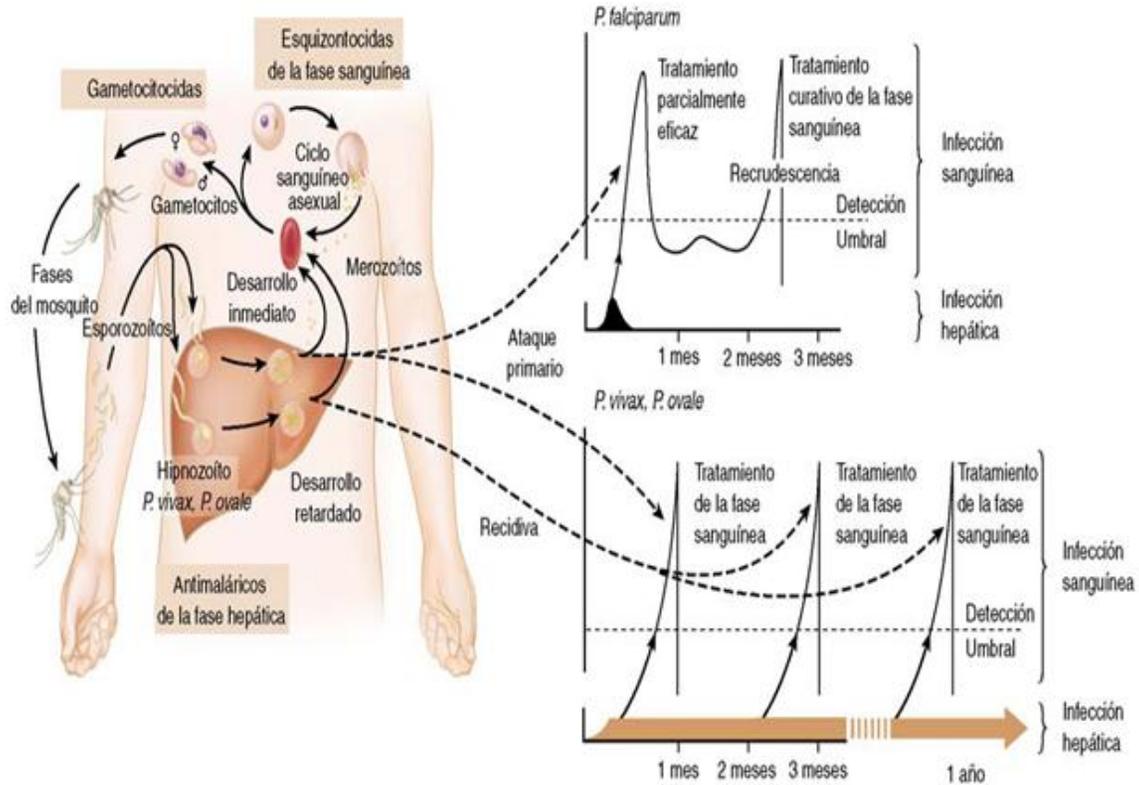


Figura 2. Ciclo vital de Plasmodium y patrones de recidiva y recrudescencia de la enfermedad

de picos febriles de hasta 40⁰ C; después, sudación profusa que en última instancia induce fatiga extrema y sueño. Los episodios paroxísticos duran varias horas, pueden aparecer con una periodicidad irregular que coincide con la rotura sincrónica de los esquizontes sanguíneos, pueden alternar con períodos relativamente asintomáticos y se asocian a concentraciones elevadas de factor de necrosis α (TNF- α).^(17,23-26) Los paroxismos pueden aparecer en ciclos de tercianas de 48 horas o en ciclos de cuartanas de 72 horas, aunque también pueden adoptar patrones más complicados. El TNF- α se puede originar en los macrófagos estimulados por residuos glucosil-fosfatidilinositol o por otras sustancias liberadas tras la ruptura del esquizonte.

La malaria puede ser un proceso agudo, grave y doloroso, aunque en ocasiones es un cuadro de evolución lenta y asintomática. Incrementa la morbilidad y la

mortalidad asociadas a otras enfermedades debido a que constituye una sobrecarga importante para los órganos y sistemas del paciente y a que se acompaña de deshidratación, anemia y un cierto grado de inmunosupresión. La malaria es una enfermedad terriblemente debilitante e impide el desarrollo económico debido a sus efectos adversos sobre la fecundidad, el crecimiento poblacional, el ahorro, la inversión, la productividad laboral, el ausentismo, la mortalidad prematura y los costes asistenciales. Se ha estimado que un único episodio de malaria da lugar a la pérdida de 5 a 20 días de trabajo, de manera que una familia de agricultores en la que aparece la malaria puede tener una productividad hasta un 60% menor que una familia sin malaria.

3.3.2- Patogenia

Una característica importante en la patogenia de *P. falciparum* es la capacidad de los trofozoítos maduros y esquizontes para el secuestro de eritrocitos en la microvasculatura venosa profunda. Este secuestro parece estar facilitado por diversos procesos: adherencia (unión de los eritrocitos infectados a las células endoteliales), formación de rosetas (unión de los eritrocitos infectados a eritrocitos no infectados), disminución en la capacidad de deformación de los eritrocitos y acumulación mediada por plaquetas de eritrocitos infectados en el interior de la matriz de proteoglucanos de los espacios placentarios, la dermis, la médula ósea y la placenta ^(17,23-27) (Figura 3)

En asociación con estos eritrocitos infectados se suelen observar eritrocitos no infectados, monocitos y macrófagos, plaquetas y depósitos de trombina

Debido a este secuestro, puede evitar su paso por el bazo (con su destrucción consiguiente) y se puede multiplicar alcanzando grandes concentraciones. La supervivencia y la propagación de los parásitos son aún mayores cuando quedan secuestrados en el entorno con contenido bajo en oxígeno de las vénulas postcapilares.

Los eritrocitos infectados por *P. falciparum* quedan secuestrados en todo el organismo, incluyendo el corazón, los pulmones, el hígado, el cerebro, los riñones,

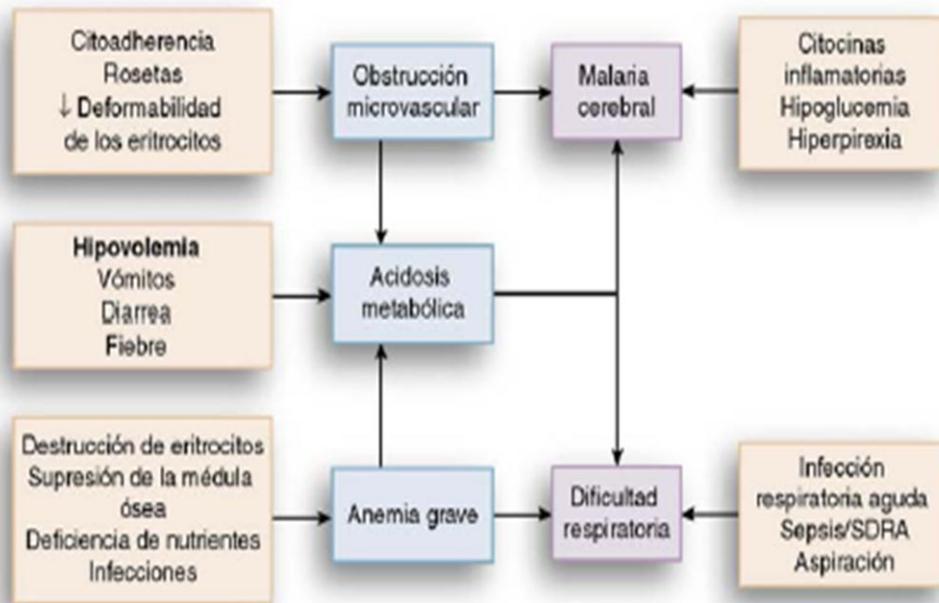


Figura 3 . Patogenia de la malaria grave por *P. falciparum*.

La microscopía electrónica ha demostrado que los puntos de unión al endotelio son protrusiones densas denominadas botones, localizadas en la superficie de los eritrocitos infectados, en donde están ancladas diversas proteínas de citoadherencia antigénicamente variables. La unión en los botones apoya la existencia de mecanismos de citoadherencia in vitro, así como el secuestro de los eritrocitos in vivo.

En condiciones de flujo, los mecanismos de la citoadherencia son similares a los de la adhesión leucocitaria, con las fases características de fijación, rodamiento y adhesión estable.

La proteína de membrana eritrocitaria de *P. falciparum* 1 (PfEMP-1) es clave en la patogenia de la malaria y constituye una familia de proteínas variante antigénicas principales codificada por una familia de genes multicopia denominada var. En el genoma haploide de cada parásito hay aproximadamente 60 genes var diferentes que codifican variantes de la proteína PfEMP-1 con propiedades específicas tanto antigénicas como de citoadherencia. Se considera que en la superficie de un

eritrocito infectado individual se expresa predominantemente una única variante de PfEMP-170, mientras que las demás variantes quedan silenciadas. Los cambios en la expresión entre los miembros individuales de la familia del gen var tienen lugar con una tasa estimada del 2-18% por cada célula y por cada generación celular, y dan lugar a la variación antigénica en las poblaciones de *P. falciparum* en el curso de una infección. Las proteínas PfEMP-1 expuestas en los botones muestran regiones de unión que se adhieren a moléculas del huésped como CD36, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), trombospondina, molécula de adhesión celular plaquetaria endotelial (PECAM/ CD31) y condroitín sulfato A (CSA). Los parásitos que infectan a un huésped humano pueden expresar diversas variantes en sus subpoblaciones.

Hay algunas pruebas que indican que las cepas de *P. falciparum* se pueden asociar a cuadros patológicos de gravedad distinta debido a las variantes concretas de PfEMP-1 expresadas, así como a la distribución de los receptores del huésped. CD36 es un receptor de citoadherencia importante expresado en el endotelio microvascular, los monocitos y las plaquetas, y se considera que intermedia el secuestro de los parásitos y también la respuesta inmunitaria frente a la infección. No obstante, CD36 puede desempeñar un papel más limitado en el cerebro, en donde se considera que ICAM-1 es el principal receptor de citoadherencia. Este concepto está apoyado por la demostración de un incremento de la estimulación de ICAM-1 en muestras de tejido cerebral obtenidas en autopsia, así como por los estudios en los que se ha correlacionado la malaria cerebral con la capacidad de las distintas cepas del parásito para unirse a ICAM-1. Recientemente también se ha observado que los eritrocitos parasitados se unen a la cabeza globular del receptor C1q en las células endoteliales microvasculares cerebrales. Los eritrocitos parasitados que se unen a CSA expresada por el sincitiotrofoblasto generalmente no se unen a CD36, lo que explica su secuestro selectivo en el tejido placentario y su función en la malaria del embarazo.

En la patogenia de la anemia asociada a malaria por *P. vivax* se han propuesto la disminución en la producción de eritrocitos y la hemólisis de eritrocitos tanto infectados como no infectados. Aunque no suelen ser mortales, se han asociado

recientemente a manifestaciones graves de la enfermedad, incluyendo malaria cerebral, anemia grave por malaria y dificultad respiratoria.

En la malaria por *P. vivax*, los merozoítos se limitan básicamente a la invasión de los reticulocitos. Dado que sólo está afectado el recuento de reticulocitos, que representa una proporción pequeña de la masa total de los eritrocitos, las parasitemias secundarias a infecciones por *P. vivax* suelen ser menos del 1%. Este tipo de malaria no da lugar a secuestro tal como se observa con *P. falciparum* y, por tanto, generalmente no se asocian a obstrucción microvascular importante. Sin embargo, hay evidencia reciente que sugiere que *P. vivax* puede causar lesión pulmonar al inducir el secuestro de eritrocitos parasitados en la microvasculatura pulmonar. Los parásitos *P. vivax* pueden evitar el atrapamiento esplénico al incrementar la capacidad de deformación de los eritrocitos, más que al disminuirla. El síndrome nefrótico es una complicación que muestra las características de una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos en la malaria por *P. malariae*. Recientemente, se ha identificado en Malasia un foco importante de malaria humana causada por *P. knowlesi*. Este parásito es indistinguible de *P. malariae* en los frotis de sangre y en la circulación aparece con formas inmaduras y maduras. Sin embargo, da lugar a una enfermedad aguda y a una parasitemia relativamente intensa. La capacidad de *P. knowlesi* para replicarse cada 24 horas puede dar lugar a picos febriles diarios e induce rápidamente una hiperparasitemia que es potencialmente mortal. Además de la hiperparasitemia, se han publicado casos mortales de malaria por *P. knowlesi* asociada a dolor abdominal, disfunción hepatorenal intensa e hipotensión refractaria.

3.3.2.1.- Malaria del embarazo

La malaria placentaria causa morbilidad y mortalidad maternas, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, peso corporal bajo en el nacimiento y aumento en la mortalidad del recién nacido. ^(17, 23)

La acumulación selectiva de parásitos maduros en la placenta está en relación con su interacción con el condroitín sulfato A (CSA) de origen sincitio trofoblástico, con el ácido hialurónico y con las inmunoglobulinas.

A diferencia de ello, el secuestro de los eritrocitos infectados en la microcirculación sistémica tiene como receptor endotelial principal la molécula CD36. Los parásitos que se acumulan en la placenta expresan variantes PfEMP-1 que se unen a CSA, pero no a CD36. Hay datos que indican que las mujeres que sufren un episodio de malaria debido a parásitos que se unen a CSA durante su primer embarazo carecen de inmunidad frente a las variantes antigénicas PfEMP-1 presentadas por estas cepas y que, a pesar de mostrar inmunidad frente a las variantes que se unen a CD36 debido a infecciones previas, muestran una sensibilidad elevada frente a las nuevas infecciones.

La malaria en los embarazos subsiguientes es característicamente menos grave que la que tiene lugar en el embarazo inicial, posiblemente debido a la experiencia previa de la paciente con parásitos que se unen a CSA.

La susceptibilidad a la malaria placentaria de los fetos de las madres primerizas también puede estar influida por polimorfismos en el gen de la tirosina cinasa 1 de tipo fms (FLT1), del que recientemente se ha observado que está bajo una presión de selección natural en la malaria del embarazo. Los genotipos maternos de incremento de la expresión de FLT1 (genotipos SS de una secuencia dinucleótido 30UTR) se han asociado a antecedentes de aborto en madres primerizas con malaria placentaria, mientras que los genotipos SS en los recién nacidos de madres primerizas se han asociado a una incidencia elevada de peso corporal bajo en el momento del nacimiento. Las placentas de los recién nacidos SS también muestran una inflamación mayor determinada tanto en la evaluación histológica como a través de los niveles de transcripción de los genes del IFN-g y de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.

3.3.2.2- Paludismo por transfusión

El paludismo se puede transmitir por transfusión sanguínea, pinchazos con aguja, uso compartido de agujas infectadas por drogadictos y trasplante de órganos. El período de incubación en estas situaciones suele ser breve debido a que no se produce una fase pre-eritrocitaria de desarrollo. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estos casos son similares a los de la infección adquirida de forma

natural. En las infecciones por *P. vivax* y por *P. ovale* es innecesaria la quimioterapia radical con Primaquina. ⁽¹⁷⁾

3.4-Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la malaria

La incubación de la malaria tras la picadura por el mosquito infectado corresponde al período de tiempo que necesitan los parásitos para evolucionar a través de la esquizogonia hepática y dar lugar a síntomas debido a su propagación en el torrente sanguíneo.

En los episodios primarios, este período de incubación es de 8-25 días, pero puede ser mucho mayor según el estado inmunitario de la persona infectada, la cepa y la especie de *Plasmodium*, la cantidad de esporozoítos y los posibles efectos de una quimioprofilaxis cuya eficacia sólo haya sido parcial. Las recidivas a partir de los hipnozoítos latentes pueden aparecer meses o años después de las picaduras de los mosquitos. ^(17, 23-26)

La malaria por *P. falciparum* tardía o recidivante también puede afectar a personas en las que la quimioprofilaxis medicamentosa ha eliminado la parasitemia por parásitos resistentes a medicamentos.

Los pacientes que muestran fiebre durante los siete primeros días desde que entran en una zona endémica no suelen padecer malaria a menos que hayan presentado alguna exposición previa a las picaduras de los mosquitos infectados. Como norma general, y teniendo en cuenta el peligro de la infección aguda por *P. falciparum*, todos los viajeros que han visitado una zona endémica para la malaria durante los tres meses anteriores al inicio de un cuadro febril o de otros síntomas sugestivos deben ser considerados enfermos de malaria mientras no se demuestre lo contrario. Incluso en los pacientes que están fuera de este período, vale la pena considerar la malaria por *P. falciparum*.

Los episodios latentes originados por la reactivación de los hipnozoítos suelen aparecer durante los primeros tres años y no son frecuentes más allá de los cinco años desde la exposición. Se han observado casos de recidiva de los síntomas causados por *P. vivax* o *P. ovale* en personas que habían presentado la infección inicial varios decenios antes.

3.4.1- Historia clínica y exploración física

Las manifestaciones clínicas pueden variar de acuerdo a la especie de parásitos, parasitemia y el estado inmune del paciente. ⁽²⁸⁾

Algunos grupos de población poseen algún grado de resistencia (inmunidad) natural a la malaria, conferida por factores genéticos tales como la deficiencia de 6-DPG, algunas hemoglobinopatías interfieren con la nutrición y el crecimiento del parásito como sucede con la hemoglobina E y la hemoglobina fetal . El grupo sanguíneo Duffy es negativo en una alta proporción de los negros de Africa y confiere resistencia a infecciones por *P. vivax* aunque son susceptibles a otras especies de *Plasmodium*. Otros la desarrollan por el estímulo antigénico del parásito o sus productos. En la infección malárica ocurre el estado de premonición que consiste en un estado inmune mientras haya parásitos en el huésped lo cual protege de la superinfección por parásitos de la misma especie. Existe la observación de que los habitantes de regiones de malaria endémica muestran una susceptibilidad menor a la malaria que quienes llegan por primera vez a una zona palúdica. Juegan un importante papel la inmunidad mediada por Ac (IgA, IgM, IgG) y la inmunidad mediada por células. ^(23,25,26,29)

De esta manera adultos residentes en zonas que reúnen condiciones de transmisión moderada a intensa, donde, las personas son tan a menudo infectadas, que desarrollan cierto grado de inmunidad a la enfermedad y en menor grado a la infección,(pacientes semi inmunes) a lo largo de años de exposición. A pesar de que nunca proporciona una protección completa, reduce el riesgo de formas graves. Mientras que aquellos que no residen permanentemente en áreas no endémicas, o en zonas de trasmisión baja e inestable; no cumplen las condiciones de los semi inmunes. (son los pacientes no inmunes). ^(2, 23,28)

Una cuidadosa evaluación clínica del paciente es el primer aspecto esencial para garantizar el adecuado manejo de la malaria y de los pacientes que potencialmente pueden evolucionar hacia ese cuadro. Se trata de identificar oportunamente los casos que pueden complicarse, y diferenciar entre tres tipos de

pacientes según la presencia de alteraciones relacionadas con malaria grave. (1,17, 23-27,30-32)

Malaria no complicada: Evoluciona característicamente como una enfermedad febril no diferenciada, caracterizada con signos y síntomas de enfermedad general como fiebre, escalofrío, sudoración, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, brote en la piel, prurito, anorexia.

Malaria complicada: Malaria con hallazgos clínicos o de laboratorio que indican compromiso grave de uno o varios órganos o sistemas. (17,23-26) (Cuadro 1)

Malaria con signos de peligro: Paciente quien presenta signos clínicos o hallazgos parasitológicos que indican riesgo de una complicación.(Cuadro 2)
 Todo paciente con malaria que presente signos de peligro debe ser objeto de valoración médica para aclarar el significado de los hallazgos y decidir si se inicia el tratamiento antimalárico en forma ambulatoria u hospitalaria.

Cuadro 1. Hallazgos clínicos y de laboratorio que clasifican el caso como malaria complicada
Características clínicas
<ul style="list-style-type: none"> •Alteración de la conciencia o coma irresoluble •Postración, debilidad generalizada de forma que el paciente es incapaz de caminar o de sentarse sin asistencia •Incapacidad de alimentarse •Respiración profunda, dificultad respiratoria (respiración acidótica) •Convulsiones múltiples, más de un episodio en 24 horas •Colapso circulatorio o shock, presión sistólica < 80 mmHg en adultos y < 50 mmHg en niños •Edema pulmonar (radiológico) •Sangrado anormal espontáneo •Ictericia clínica con evidencia de otro compromiso de órgano vital
Hallazgos de laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> •Hemoglobinuria •Anemia grave (Hb < 7g/dl) •Hipoglicemia (glucosa en sangre < 60 mg/dl) •Acidosis metabólica (bicarbonato plasmático < 15 mmol/l) •Daño renal (creatinina sérica > 1.5 mg/dL) •Hiperlactatemia (lactato > 5 mmol/l) •Hiperparasitemia (>2%/ 100.000 p x µl)

Cuadro 2. Signos de peligro de malaria complicada		
Tipo de alteración	Signos clínicos	Debe descartarse en el paciente
Signos neurológicos	Debilidad extrema: Incapacidad para ponerse de pie, sentarse, caminar, beber o lactar.	Acidosis metabólica (trastorno grave del pH de la sangre), deshidratación grave.
	Alteraciones de la conciencia y psicosis: Delirio, letargia o inconsciencia, trastornos de comportamiento (irritable, agresivo)	
Variaciones extremas en la Temperatura corporal	Hiperpirexia : fiebre muy alta. T° axilar ≥ 39,5°C, T° rectal ≥40,5°C	Hiperparasitemia. Inducir espuesta inflamatoria sistémica(inflamación generalizada y convulsiones.
	Hipotemia: Temperatura corporal muy baja. T° axilar ≤ 35,5°C, T° rectal ≤36,5°C	Sepsis (infección generalizada), falla circulatoria
Trastornos gastrointestinales	Vómito a repetición 5 o más episodios en las últimas 24 hora	Deshidratación grave, acidosis
	Diarrea a repetición: 5 o más episodios en las últimas 24 horas.	
Deshidratación grave	Signos de deshidratación grave:	Acidosis, hipotensión grave, Trastornos neurológicos, daño renal
	Llenado capilar lento: 3 o más segundos	
Signos en piel y mucosas	Sangrado espontáneo	Disfunción hepática (factores de coagulación alterados), Trombocitopenia grave (disminución de las plaquetas)
	Palidez intensa	Anemia grave
Signos hepaticos y renales	Orina Oscura: Orina roja, café o negra	Hemólisis masiva, anemia grave, daño renal, daño hepático.
	Hematuria y Hemoglobinuria	Hemólisis masiva, anemia grave, daño renal
	Ictericia	Disfunción hepática, hemólisis masiva, Riesgo de daño renal y compromisobn neurológico.
Signos parasitológicos	Hiperparasitemia: ≥50.000 formas asexuales/ l. de <i>P.falciparum</i> o en malaria mixta con <i>P.vivax</i>	Anemia grave y otras complicaciones
	Esquizontemia: uno o más esquizontes	
Signos en gestantes	Sangrado vaginal	Desprendimiento placentario
	Dolor abdominal o pélvico	
	El feto no se mueve	Sufrimiento fetal
	Signos de toxemia o preclampsia	Puede inducir hemorragia cerebral, Aborto, Desprendimiento de placenta, Muerte Materna y fetal
	Signos de parto prematuro	Puede inducir bajo peso al nacer, muerte neonatal

Las mujeres gestantes pueden presentar además de estos, otros signos de peligro que ponen en riesgo a la gestante y al producto de la gestación. Toda mujer gestante con cualquier signo de peligro deberá ser hospitalizada.

Los parásitos *P. falciparum* que permanecen en el torrente sanguíneo durante la infección son a menudo asíncronos y ello puede dar lugar a una fiebre continua. En otras infecciones la fiebre puede ser cíclica y con recidiva cada 48 o 72 horas, según la especie del parásito y el sincronismo de la replicación de los parásitos. Las distintas subpoblaciones de parásitos que permanecen en ciclos distintos en el torrente sanguíneo pueden dar lugar a patrones febriles complicados. Los pacientes con cuadros febriles cíclicos pueden ser relativamente asintomáticos durante los períodos afebriles. Cuando se consideran en conjunto, diversos elementos específicos de la historia clínica y de la exploración física pueden ser sugestivos del diagnóstico de malaria.

Los hallazgos en la exploración física pueden ser palidez y hepatoesplenomegalia. Raramente, las infecciones agudas por *Plasmodium* causan como problema inicial una rotura esplénica con necesidad de tratamiento quirúrgico o conservador.

La ictericia, la disminución del nivel de consciencia y las convulsiones indican una malaria grave.

La erupción cutánea, la linfadenopatía y los signos de consolidación pulmonar son muy infrecuentes.

3.4.2- Malaria grave por *P. falciparum*

La malaria por *P. falciparum* es un cuadro que puede ser mucho más agudo y grave que la malaria causada por otras especies. A pesar de que *P. vivax* puede causar una enfermedad grave y mortal, la mayor parte de los fallecimientos con mucha diferencia atribuibles directamente a la malaria se deben a las complicaciones graves de la infección por *P. falciparum*. El diagnóstico de malaria grave se establece con estos criterios: Malaria cerebral (disminución del nivel de consciencia, convulsiones), dificultad respiratoria, postración, hiperparasitemia, anemia grave, hipoglucemia, ictericia, Insuficiencia renal, hemoglobinuria, shock, ausencia de hambre y de sed, Vómitos repetidos, hiperpirexia, en presencia de parasitemia por *P. falciparum* y tras una exclusión razonable de diagnósticos alternativos.. Las infecciones mortales por *P. falciparum* se asocian a menudo a la insuficiencia de múltiples órganos o sistemas.

La OMS ha establecido una serie de criterios clínicos y analíticos para la malaria grave por *P. falciparum*, que debe ser tratada como un cuadro de urgencia en la unidad de cuidados intensivos. (17, 23-26) o

Aunque estos criterios de la OMS están fundamentados principalmente en las manifestaciones clínicas de la malaria grave en niños africanos pequeños que viven en áreas endémicas, son congruentes con el espectro clínico de la malaria grave que sufren las personas que viajan y que son atendidas en países desarrollados no endémicos.

Las personas sin inmunidad que no cumplen estos criterios deben ser tratadas inicialmente con fármacos antimaláricos, como si padecieran la enfermedad.

En la práctica, debido a la capacidad que tiene la infección por *P. falciparum* de evolucionar en sólo unas pocas horas hasta inducir complicaciones graves y potencialmente mortales, es aconsejable la hospitalización de todos los individuos carentes de inmunidad durante su período inicial del tratamiento.

3.4.2.1- Malaria cerebral

La alteración histopatológica clásica de la malaria cerebral mortal es el intenso secuestro de los eritrocitos parasitados en la microvasculatura cerebral, acompañado a menudo de hemorragias en anillo, infiltrados leucocitarios perivasculares, depósito de trombina, plaquetas activadas y evidencia inmunohistoquímica de activación de las células endoteliales.

Se subraya la posibilidad de que haya otras enfermedades que puedan imitar las manifestaciones clínicas de la malaria cerebral en áreas geográficas en las que la parasitemia incidental es frecuente.

Se considera que el secuestro de los eritrocitos parasitados estimula la producción local de citocinas y mediadores de la inflamación como TNF- α , de manera que la elevación de sus concentraciones se puede correlacionar con la gravedad de la enfermedad. Se supone que estas citocinas inducen diversas moléculas de adhesión como ICAM-1 en la microvasculatura cerebral, lo que puede dar lugar a un secuestro todavía mayor de eritrocitos infectados y no infectados, leucocitos y plaquetas activadas.

La alteración de la biodisponibilidad del óxido nítrico también puede contribuir a la disfunción endotelial al incrementar el tono microvascular, la expresión de moléculas de adhesión a las células endoteliales, la expresión de citocinas y el secuestro de eritrocitos parasitados. Estos procesos pueden causar grados variables de obstrucción funcional y, en consecuencia, disminuyen el aporte local de oxígeno y glucosa. No obstante, la obstrucción provocada por los eritrocitos infectados generalmente no causa secuelas neurológicas similares a las que tienen lugar tras una oclusión de carácter físico en el accidente cerebrovascular trombótico, dado que la mayor parte de los pacientes con malaria cerebral se recupera rápidamente durante las primeras 48 horas y no muestra secuelas. El secuestro sistémico de los parásitos metabólicamente activos, de los eritrocitos y

de las plaquetas contribuye posiblemente a la acidosis metabólica y a la trombocitopenia que se observan a menudo en la malaria grave.

La acidosis metabólica grave, la hipoglucemia, la fiebre elevada y el estado epiléptico no convulsivo pueden contribuir significativamente al cuadro clínico de la malaria cerebral, tal como indica la rápida mejoría clínica de algunos pacientes tratados mediante fluidoterapia de reanimación, transfusiones sanguíneas, infusión de dextrosa antipirética y antiepiléptica.

La malaria cerebral se caracteriza por descenso del nivel de consciencia, obnubilación o coma, o convulsiones. Estas últimas pueden ser clínicamente inaparentes, crisis motoras poco llamativas o parciales, convulsiones tónico-clónicas generalizadas o crisis motoras parciales con generalización secundaria. Múltiples factores pueden contribuir a la malaria cerebral: hipoglucemia, acidosis, hiperpirexia, antecedente de accidente cerebrovascular y efectos de la medicación antiepiléptica. En áreas endémicas también puede haber un solapamiento entre las manifestaciones clínicas de la malaria cerebral y otros síndromes como la meningitis bacteriana o viral, el hematoma subdural o la sepsis.

Aunque la malaria cerebral se suele resolver sin secuelas neurológicas, algunos niños (especialmente los que presentan estado epiléptico) pueden sufrir psicosis, ataxia cerebelosa, rigidez extrapiramidal, hemiplejía o secuelas crónicas en las áreas cognoscitiva y del lenguaje.

3.4.2.2- Hipoglucemia

La hipoglucemia (glucemia <40 mg/dl) que tiene lugar en la malaria puede causar coma y convulsiones, y contribuye de manera sustancial a la morbilidad y la mortalidad asociadas a la malaria cerebral.

Sus mecanismos fisiopatológicos parecen ser diferentes. En los niños, las concentraciones de insulina son normales y la hipoglucemia se asocia a reducción de la gluconeogénesis hepática y a aumento en el consumo de glucosa por parte de los tejidos periféricos hipermetabólicos y de los parásitos intraeritrocitarios.

En los adultos, la hipoglucemia se suele asociar a hiperinsulinemia, que puede ser debida a la estimulación de los islotes pancreáticos por factores derivados del parásito, por la administración parenteral de Quinina o Quinidina, o por ambos.

El agotamiento del glucógeno hepático debido a la disminución de la nutrición oral durante el período prodrómico también puede contribuir a la hipoglucemia.

3.4.2.3- Anemia

La fisiopatología de la anemia (La anemia grave se define en las áreas endémicas como una hemoglobina <5 g/dl) asociada a la malaria es multifactorial y compleja.

La lisis intravascular y la eliminación fagocitaria de los eritrocitos infectados contribuyen a la anemia, aunque no siempre explican las drásticas reducciones de la masa eritrocitaria que pueden aparecer en los episodios agudos de malaria por *P. falciparum*. Por tanto, en la anemia inducida por la malaria hay procesos adicionales implicados. La eliminación excesiva de eritrocitos no infectados puede explicar hasta el 90% de la pérdida eritrocitaria y puede estar mediada por procesos (p. ej., sobrecarga oxidativa) que incrementan la senescencia de los eritrocitos y disminuyen su capacidad de deformación.

La contribución de las respuestas alteradas de la médula ósea a la anemia de la malaria es significativa y posiblemente implica los mismos procesos generales que también se observan en otras enfermedades.

La liberación de citocinas inflamatorias (p. ej., TNF- α) se asocia a la disminución en la producción de eritropoyetina, a la reducción de la respuesta de las células progenitoras eritroides frente a las concentraciones adecuadas de eritropoyetina y al incremento en la actividad eritrocitofagocítica.

Estos procesos patogénicos explican la anemia normocrómica/normocítica que se observa en la malaria y son la causa de la destacada ausencia de una respuesta importante de reticulocitos. Aunque en la malaria se observan microcitosis e hipocromía, estos problemas se suelen atribuir a los cuadros de talasemia y de deficiencia de hierro existentes en las áreas endémicas.

La bacteriemia, las deficiencias nutricionales (vitaminas A y B12), las infecciones concomitantes (p. ej., anquilostomosis y *Schistosoma*) y los polimorfismos genéticos (deficiencia de G6PD) también se han asociado a la anemia que aparece en el contexto de los episodios agudos de malaria, presumiblemente al reducir todavía más las concentraciones de hemoglobina.

En las áreas endémicas en las que es prevalente la resistencia a cloroquina, la incapacidad de los niños pequeños para eliminar la parasitemia mediante cloroquina contribuye a su mayor prevalencia de anemia, en comparación con los niños tratados con fármacos más efectivos.

Las personas sin inmunidad pueden presentar signos y síntomas de anemia grave con concentraciones de hemoglobina significativamente superiores a 5 g/dl debido a la deshidratación; en estos casos, tras la reposición de los líquidos, las reducciones rápidas respecto a la concentración inicial de hemoglobina pueden agravar los síntomas de la anemia grave.

3.4.2.4- Edema pulmonar y dificultad respiratoria

La alteración pulmonar más importante atribuible directamente a *P. falciparum* es el edema pulmonar no cardiogénico.

El secuestro pulmonar de los eritrocitos infectados parece iniciar la producción local de citocinas inflamatorias que incrementan la permeabilidad capilar, dando lugar de manera secuencial a edema pulmonar, disnea, hipoxia, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El edema pulmonar es frecuente en la malaria grave del adulto, pero infrecuente en los niños; además, no se asocia a derrame pleural. La sobrecarga iatrógena de líquidos y la insuficiencia renal crónica contribuyen a la aparición del edema pulmonar o a su empeoramiento. El edema pulmonar puede aparecer en cualquier momento de la evolución clínica incluso en pacientes que parecen estar recuperándose durante el tratamiento.

Son signos de edema pulmonar inminente la disnea, el incremento de la frecuencia y la alteración del ritmo respiratorio (respiración de Kussmaul), que a menudo anteceden a otros signos clínicos y radiológicos (uso de los músculos accesorios de la respiración, incremento generalizado de las imágenes radiológicas intersticiales).

Las manifestaciones pulmonares de respiración profunda y dificultad respiratoria asociadas a la malaria grave también pueden ser debidas a acidosis metabólica, infecciones respiratorias agudas y graves, SDRA asociado a sepsis, aspiración (especialmente en los pacientes con disminución del nivel de conciencia o con

convulsiones) y neumonía nosocomial. Los procesos patológicos cerebrales pueden dar lugar a patrones respiratorios anómalos como la respiración de Cheyne-Stokes y la insuficiencia respiratoria.

3.4.2.5- Acidosis Metabólica (Láctica)

La acidosis metabólica es una característica frecuente de la malaria grave y se asocia a una acidemia láctica significativa en hasta el 85% de los casos. Esta se debe principalmente a la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos por los efectos combinados de la anemia (reducción de la capacidad de transporte de oxígeno), del secuestro (obstrucción microvascular) y de la hipovolemia (disminución de la perfusión) a consecuencia de las pérdidas de líquido secundarias a la fiebre, la disminución en el consumo de líquidos, los vómitos y la diarrea.

Estos efectos cambian el metabolismo aerobio por el metabolismo anaerobio, con incremento en las concentraciones de lactato. Contribuyen la producción de lactato por los parásitos secuestrados a través de la glucólisis anaerobia, reducción del flujo sanguíneo hepático con disminución en la eliminación de lactato, estimulación de la producción de lactato por efecto del TNF-a y de otras citocinas proinflamatorias, insuficiencia renal e ingestión de ácidos exógenos (ej. salicilato) o de constituyentes desconocidos en los remedios herbáceos tradicionales frente a la fiebre.

3.4.2.6- Otras

La postración debida al agotamiento de líquidos y electrolitos se determina mediante el juicio clínico. Si el niño tiene siete meses de edad o más, la postración se puede definir como la incapacidad para permanecer sentado sin ayuda.

La hiperparasitemia la define la OMS en las áreas endémicas como una parasitemia aproximadamente del 10% y se asocia a anemia grave, hipoglucemia, malaria cerebral e insuficiencia renal. Aunque se considera que la gravedad de la enfermedad se relaciona con la concentración de los parásitos, las personas sin inmunidad pueden sufrir malaria grave con cualquier nivel de parasitemia, incluso con niveles indetectables mediante el estudio microscópico.

La hiperbilirrubinemia (manifestada como ictericia) también es un indicador de la malaria grave y puede reflejar una afectación hepática subyacente.

La insuficiencia renal que acompaña a la malaria grave se define en las áreas endémicas como la presencia de anuria durante al menos 24 horas. Sin embargo, en un paciente sin inmunidad, infectado y con signos de insuficiencia renal (incluso los relacionados con la hipovolemia que mejoran con la fluidoterapia), se debe considerar la posibilidad de malaria grave. La hemoglobinuria se manifiesta a través de una orina de coloración oscura (cola; «fiebre de las aguas negras»), distinta de la coloración roja de la hematuria.

El shock de la malaria es clínicamente indistinguible del de la sepsis debida a bacterias gram negativas. Hay que tener una precaución especial en la evaluación del shock, dado que la parasitemia de la malaria grave se acompaña a menudo de sepsis. Además de la potenciación de la hipoglucemia, la interrupción del consumo de alimentos y de bebida contribuye a la hipovolemia y, por tanto, a la acidosis grave y a la dificultad respiratoria. Los vómitos repetidos también contribuyen a la hipovolemia y pueden complicar el tratamiento oral de la malaria grave en zonas con pocos recursos en las que no es fácil la instauración del tratamiento por vía parenteral. Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la malaria (ej. Cloroquina) pueden causar vómitos, lo que justifica una observación directa.

La hiperpirexia se define como una temperatura axilar 40° C, y posiblemente contribuye a la gravedad de la malaria a través de su asociación con las convulsiones febriles.

3.4.3- Complicaciones crónicas del paludismo. ⁽¹⁷⁾

3.4.3.1- Esplenomegalia tropical (esplenomegalia palúdica hiperreactiva)

Las infecciones palúdicas crónicas o repetidas producen hipergammaglobulinemia; anemias normocítica y normocrómica y, en algunas ocasiones, esplenomegalia. Algunas personas que residen en zonas con paludismo endémico en África tropical y Asia presentan una respuesta inmunitaria alterada a las infecciones repetidas, que se caracteriza por esplenomegalia de gran magnitud, hepatomegalia, elevación llamativa de las concentraciones séricas de IgM y presencia de anticuerpos palúdicos, linfocitosis sinusal hepática y, (en África),

linfocitosis periférica de células B. Este síndrome se ha relacionado con la producción de anticuerpos IgM citotóxicos contra los linfocitos T CD8+, anticuerpos contra los linfocitos T CD5+ y aumento de la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+. Parece que estos acontecimientos determinan una producción no contrarrestada de IgM por parte de las células B, con formación de crioglobulinas (agregados de IgM e inmunocomplejos). Este proceso inmunológico ocasiona una hiperplasia reticuloendotelial y estimula la actividad de depuración, causando finalmente esplenomegalia. Habitualmente se observan datos de anemia y un cierto grado de pancitopenia, aunque en muchos casos no se pueden demostrar los parásitos en las extensiones de sangre periférica. Los pacientes son más vulnerables a las infecciones respiratorias y cutáneas; muchos enfermos fallecen de sepsis generalizada. Los pacientes con HMS que viven en las zonas endémicas deben recibir quimioprofilaxis antipalúdica; habitualmente, los resultados son buenos. En las zonas no endémicas se aconseja el tratamiento. En algunos casos refractarios a la terapéutica puede aparecer una proliferación linfoide clonal que más tarde puede evolucionar hacia un trastorno linfoproliferativo maligno.

3.4.3.2- Nefropatía palúdica cuartana

Las infecciones crónicas o repetidas por *P. malariae*, y posiblemente por otras especies palúdicas, pueden originar una lesión del glomérulo renal por inmunocomplejos solubles que es la causa del síndrome nefrótico.

Otros factores todavía no identificados deben contribuir a este proceso ya que sólo una proporción muy pequeña de los pacientes infectados experimenta afección renal. El aspecto histológico es el de una glomerulonefritis focal o segmentaria con segmentación de la membrana basal capilar. Con el microscopio electrónico se observan depósitos subendoteliales densos, y la inmunofluorescencia revela la presencia de depósitos de complemento e inmunoglobulinas; en las muestras de tejido renal en los niños es posible ver los antígenos de *P. malariae*. Los pacientes que presentan un patrón granular tosco de depósitos inmunofluorescentes en la membrana basal (predominantemente de IgG3) y proteinuria selectiva tienen un pronóstico mejor que los que presentan un patrón granular fino

predominantemente de IgG2 y proteinuria no selectiva. La nefropatía cuartana apenas responde al tratamiento con agentes antipalúdicos o con glucocorticoides y fármacos citotóxicos.

3.4.3.3- Linfoma de Burkitt e infección por el virus de Epstein-Barr

Es posible que la inmunodepresión que acompaña al paludismo provoque una infección por virus linfomatosos. El linfoma de Burkitt se relaciona con el virus de Epstein-Barr. La prevalencia de este tumor de la infancia es muy elevada en las zonas palúdicas de África.

3.4.4- Malaria por *P ovale* y *vivax*

Las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* se pueden considerar clínicamente similares. Las infecciones por *P. vivax* dan lugar a cuadros intensamente debilitantes y en ocasiones se asocian a complicaciones graves como lesión pulmonar aguda y rotura esplénica con problemas asociados. La rotura esplénica se ha asociado a infecciones agudas y crónicas, y puede tener lugar de manera espontánea o tras un traumatismo de grado menor como la exploración manual del bazo. La anemia es a menudo consecuencia de las infecciones agudas o crónicas, y también se puede observar como resultado de infecciones agudas repetidas. ^(17, 23-26)

3.4.5-Malaria por *P malariae*

La malaria cuartana causada por *P. malariae* cursa generalmente con fiebre y episodios paroxísticos similares a los causados por *P. vivax*, pero con una periodicidad de tres días. Suele dar lugar a cuadros de parasitemia que quedan por debajo de los niveles de detección mediante microscopia.

Los pacientes pueden sufrir una infección asintomática durante muchos años antes de desarrollar cuadros de fiebre, malestar y esplenomegalia, lo que puede ocurrir incluso decenios después de que hayan abandonado la zona endémica. Esta infección crónica puede causar síndrome nefrótico en niños pequeños que viven en las zonas endémicas. ⁽¹⁷⁾

3.4- Diagnóstico (17, 23-26,33,34)

3.5.1- Frotis sanguíneo y gota gruesa

Los frotis de sangre y gota gruesa con objetivo diagnóstico deben ser preparados y evaluados inmediatamente por parte de personas con experiencia

El método aceptado para el diagnóstico de la malaria es el estudio con microscopía óptica de frotis de sangre teñidos con la técnica de Giemsa y se utilizan para determinar la especie de *Plasmodium*.

La gota gruesa permite concentrar unas 40 capas de eritrocitos y se utiliza para el estudio de una cantidad relativamente grande de sangre para descartar la presencia de parásitos. Ya que los eritrocitos sufren lisis en el proceso de tinción en la técnica de la gota gruesa, los parásitos se visualizan en el exterior de los eritrocitos. Asumiendo un recuento leucocitario de 8.000 células por ml, la parasitemia se puede estimar en los frotis de gota gruesa mediante el recuento del número de parásitos hasta que también se han contado 200 leucocitos.

La multiplicación de este recuento por 40 ofrece una indicación del número de parásitos por ml de sangre. Después, se puede calcular el porcentaje de parasitemia dividiendo la densidad del parásito por 4 millones (el número medio de eritrocitos/ml en la sangre) y multiplicando esta cifra por 100.

La infección por *P. falciparum* puede no ser aparente en un frotis de sangre inicial si los parásitos son predominantemente formas eritrocitarias maduras (es decir, trofozoítos y esquizontes) y están secuestrados en la microvasculatura. Por tanto, si el frotis de sangre inicial es negativo y todavía es posible el diagnóstico de malaria, hay que repetir el frotis cada 12 horas hasta que se establece o descarta este diagnóstico.

Antes de considerar como negativo un frotis de sangre o gota gruesa, hay que estudiar al menos 200-500 campos con una magnificación de $\times 1.000$, utilizando un objetivo de inmersión en aceite; algunos expertos recomiendan el estudio del frotis grueso durante 20 minutos.

La determinación de la especie de los parásitos que causan la malaria tiene implicaciones terapéuticas importantes.

Las infecciones causadas por *P. falciparum* se caracterizan por la presencia de finos anillos delicados que aparecen colocados sobre la superficie interna de la membrana de los eritrocitos (las denominadas formas acoladas); además, estos parásitos se multiplican en células infectadas que contienen formas en anillo de sello y carecen de trofozoítos y esquizontes debido a que están secuestrados en la microvasculatura, así como de gametocitos con forma de plátano.

P. vivax y *P. ovale* se caracterizan por anillos relativamente más gruesos, trofozoítos ameboides y esquizontes en la sangre periférica, con gametocitos con configuración esférica.

El aumento de tamaño de los hematíes y los puntos de Schuffner son frecuentes en *P. vivax* y *P. ovale*, pero no en *P. falciparum* o *P. malariae*. *P. malariae* se puede diferenciar por sus formas en banda, cuando están presentes.

En el estudio del frotis las formas en anillo de *P. knowlesi* son indistinguibles de las de *P. falciparum*, y las formas maduras y los gametocitos son indistinguibles de los de *P. malariae*.

El estudio del frotis de sangre periférica puede aportar información adicional útil como la presencia de pigmento intraleucocitario (un signo de mal pronóstico) u otros patógenos sanguíneos (p. ej., filarias, *B. recurrentis*). Las especies de Babesia dan lugar a formas intraeritrocitarias que se pueden confundir con *Plasmodium spp.* pero el personal con experiencia puede diferenciarlas.

3.5.2- Pruebas diagnósticas rápidas

Aunque el estándar aceptado en la actualidad para el diagnóstico de la malaria sigue siendo el frotis de sangre periférica y gota gruesa teñido con Giemsa, hay varias pruebas diagnósticas rápidas que se han introducido recientemente y que están teniendo una utilidad cada vez mayor para complementar el diagnóstico microscópico.

En las situaciones en las que no es posible la participación de un experto en microscopia, estas pruebas rápidas pueden facilitar la toma de decisiones médicas y el tratamiento de la malaria.

Se han comercializado dos tipos de pruebas rápidas, basadas en esquemas de detección distintos, que se utilizan cada vez más.

El primer tipo está fundamentado en la detección de la proteína de *Plasmodium* rica en histidina 2 (HRP-2) con niveles de sensibilidad y especificidad del 96-100% y el 99-100%, respectivamente, para la infección por *Plasmodium*, en comparación con la microscopia. Aunque esta prueba tiene niveles elevados de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la malaria, también muestran ciertas limitaciones. En primer lugar, tienen una utilidad limitada para el seguimiento de la respuesta terapéutica debido a que estas pruebas siguen siendo positivas hasta 28 días después del tratamiento. En segundo lugar, la detección fundamentada en la proteína HRP-2 se limita a *P. falciparum*, de manera que son necesarios otros esquemas de detección antigénica para *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. En tercer lugar, la sensibilidad de las pruebas de detección rápida para las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* se reduce de manera importante cuando las densidades de los parásitos son inferiores a 100-1.000/ml, lo que hace que tengan menos utilidad para el diagnóstico de la malaria en los viajeros que retornan y que no habían sido vacunados, que pueden experimentar síntomas de malaria con densidades bajas de los parásitos.

El segundo tipo de prueba diagnóstica rápida está fundamentado en la detección de la lactato deshidrogenasa (LDH) específica de *P. falciparum* y en la LDH correspondiente a todas las formas de *Plasmodium*. Estas pruebas permiten detectar las infecciones por *Plasmodium* con una sensibilidad y una especificidad comparables a las de las pruebas fundamentadas en la proteína HRP-2. En el momento presente, la prueba de la LDH del parásito detecta a menudo *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* con una sensibilidad inferior a *P. falciparum*, en comparación con la microscopia experta. La prueba diagnóstica rápida de la LDH del parásito detecta las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* con una sensibilidad menor cuando las densidades del parásito son inferiores a 100-1.000/ml. Una ventaja de la detección mediante la LDH del parásito es el hecho de que la señal es proporcional a la parasitemia por *P. falciparum*, lo que permite la monitorización de las respuestas terapéuticas.

3.5.3-Métodos moleculares

Detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos para parásitos de *Plasmodium* por la técnica de PCR (Reacción en cadena de la polimerasa). La ventaja principal de esta técnica es la capacidad para detectar e identificar las infecciones de bajo grado con exactitud y fiabilidad. ⁽³⁴⁾

3.5.4.- Otras pruebas de laboratorio. ^(17,23-26)

Los resultados de las pruebas analíticas sistemáticas no son específicos para la malaria, pero pueden apoyar el diagnóstico. La malaria causada por cualquiera de las especies de *Plasmodium* induce un cierto grado de anemia y se observa microcitosis, aunque se debe a menudo a deficiencia de hierro o talasemia.

En los casos de infección por *P. falciparum* con una gran concentración se pueden observar disminuciones importantes en las concentraciones de hemoglobina y haptoglobina, así como en el hematocrito, junto con un aumento en la concentración de lactato deshidrogenasa.

Los recuentos leucocitarios pueden ser elevados, normales o bajos. El recuento plaquetario puede ser normal o ligeramente bajo, aunque en algunos casos de infección por *P. falciparum* y en algunos pocos casos de infección por *P. vivax* ha llegado a ser <70.000/ml. La concentración de sodio puede ser algo baja, quizá por un síndrome de secreción insuficiente de hormona antidiurética, los vómitos excesivos o las pérdidas a través de la orina.

La acidemia (pH <7,35), la acidosis (bicarbonato<15 mmol/l) y las concentraciones de lactato>5 mmol/l se pueden observar en la malaria grave por *P. falciparum*

En la malaria por *P. falciparum* es frecuente un cierto grado de insuficiencia renal que se puede acompañar de incremento en la concentración de creatinina, proteinuria y hemoglobinuria.

La concentración sérica de glucosa suele ser baja en los niños con malaria por *P. falciparum*, pero en los adultos suele ser normal. En los niños con malaria grave por *P. falciparum* puede haber bacteriemia/sepsis en el momento de la evaluación clínica inicial, y los hemocultivos pueden ser positivos.

3.6-Tratamiento

3-6.1- Principios Generales

La malaria por *P. falciparum* puede ser muy peligrosa y mortal si no se diagnostica y trata a tiempo y adecuadamente. Esta afirmación se refiere sobre todo a las personas no inmunes que pueden tener una evolución impredecible; incluso cuando no se muestran signos de gravedad al inicio del cuadro, su estado se puede deteriorar de manera drástica tras su hospitalización y tras la administración de un tratamiento aparentemente adecuado.

Aunque algunos pacientes con malaria por *P. falciparum* no complicada se pueden tratar con buenos resultados en el contexto ambulatorio, los pacientes sin inmunidad muestran un aumento en el riesgo de aparición súbita de complicaciones y, con independencia de su situación clínica inicial, deben ser hospitalizados durante al menos 48 horas para comprobar la respuesta adecuada frente al tratamiento.

También se recomienda la hospitalización de los viajeros que retornan de países endémicos para la malaria y en los que no es posible determinar con certeza su estado inmunitario.

Los pacientes con malaria por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* no suelen requerir hospitalización, aunque esta medida es necesaria en los casos con manifestaciones clínicas graves.

Las mujeres embarazadas, los niños pequeños y los ancianos muestran un aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad, y deben ser hospitalizados con independencia de su estado clínico.

Los pacientes con malaria por *P. knowlesi* pueden requerir la hospitalización debido a que pueden desarrollar rápidamente manifestaciones potencialmente mortales de la enfermedad.

El principio fundamental del tratamiento antimalárico es el evitar la aparición de complicaciones mediante un diagnóstico rápido y el pronto inicio de una terapéutica, apropiadamente eficaz y segura. Hay que tener en cuenta que una lámina negativa de gota gruesa no excluye la posibilidad de infección por *Plasmodium* por lo que será necesario en ocasiones repetir el examen varias

veces. Tener en cuenta los criterios de malaria grave o complicada ante todo caso positivo y clasificar al paciente según las manifestaciones clínicas o dependiendo del resultado de la gota gruesa. ⁽¹⁷⁾

Existen de acuerdo al objetivo que se persiga varios tipo de tratamiento: ^(4,29, 35-39)

Tratamiento quimioprolifático: Es el suministro de medicamentos, a grupos de población o individuos en riesgo de contraer una enfermedad, por residir en o trasladarse hacia áreas endémicas. Es aquel que se comienza cuando una persona va de un área no endémica a un área endémica. Se comienza dos semanas antes de partir hacia la zona endémica y se realiza con un esquizonticida hemático de forma permanente (2 veces por semana) según la especie que esté presente en el área. Se mantiene por 2 años y si la permanencia en el área es mayor se suspende a partir de ese momento.

Tratamiento supresivo: Es aquel que se realiza en un área endémica con el objetivo de suprimir los síntomas pero no para eliminar la infección. Por tanto se utiliza un esquizonticida hemático a las dosis recomendadas para el ataque agudo según la sensibilidad de la especie presente en el área.

Tratamiento radical quimioprolifático: Se realiza cuando una persona va de un área endémica a un área no endémica. Son personas que clínicamente no están enfermas o que la gota gruesa practicada al arribo es negativa. El tratamiento debe hacerse en éste caso con una combinación de esquizonticida hemático y esquizonticida tisular, ambos a dosis standard sin tener en cuenta el peso de la persona. Tener en cuenta la especie y la posibilidad de resistencia a los antimaláricos

Tratamiento radical curativo: Se realiza cuando una persona va de un área endémica a un área no endémica. Son personas que clínicamente están enfermas o la gota gruesa practicada al arribo es positiva. El tratamiento debe hacerse en éstos casos con una combinación de esquizonticida hemático y tisular a las dosis que correspondan según el peso actual de la persona en cuestión, dependiendo de si en la zona de procedencia de la persona hay resistencia a los antimaláricos habituales o no y de la especie diagnosticada. Su objetivo es eliminar todos los parásitos hepáticos y eritrocíticos del enfermo.

3.6.2.-Características de los principales medicamentos antipalúdicos

Los medicamentos tienen caracteres distintivos⁽¹⁷⁾ Tabla 3

3.6.3- Malaria no complicada

El tratamiento de la malaria por *P. falciparum* se debe iniciar siempre de forma urgente debido a que el riesgo de morbilidad y mortalidad aumenta aun cuando se retrase poco la asistencia médica.

La malaria no complicada se puede tratar con medicación oral siempre y cuando el paciente sea capaz de retener el fármaco; puede ser apropiada la observación directa del tratamiento en algunos casos, con objeto de comprobar que el paciente recibe adecuadamente la medicación.^(17,23-26) Cuadro 3.4. 5

Cuadro 3. Características de los principales medicamentos antipalúdicos	
Fosfato de Cloroquina	Náuseas, vómitos, cefalea, mareo, visión borrosa o distorsión.
	Prurito no alérgico en las personas de piel oscura. Se asocia a toxicidad retiniana
	La intoxicación aguda: convulsiones, hipotensión y shock, y paro cardiorrespiratorio, psicosis (raro)
	Segura en las mujeres embarazadas, niños de todas las edades, incluyendo los recién nacidos
Quinina	Sabor amargo. Puede causar molestias gástricas y cinchonismo (náuseas, vómitos, disforia, acúfenos y sordera para los tonos altos).
	Hipoglucemia
	Eficaz frente a los parásitos con resistencia a múltiples medicamentos combinada con doxiciclina
Doxiciclina	Molestias gástricas y se suele acompañar de candidiasis vaginal,
	Contraindicado el uso de cualquier tetraciclina en los niños menores de 8 años de edad y en las mujeres embarazadas
Mefloquina	Puede causar molestias gastrointestinales, vómitos, disforia, sueños y alteraciones del estado de ánimo, así como alteraciones neuropsiquiátricas en una proporción significativa de pacientes.
	Puede prolongar el intervalo QT corregido, de manera que no se debe administrar simultáneamente con fármacos de tipo quinina (p. ej., quinidina, quinina, halofantrina).
	Se debe utilizar con gran prudencia, o no se debe utilizar, en los pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca, debido a que puede agravarlas.
	Utilizar en el tratamiento de la mayoría de los parásitos resistentes a cloroquina,
Atovacuona-Proguanil	Es bien tolerada y sólo se asocia de manera infrecuente a efectos adversos graves.
	Se utiliza en el tratamiento de los parásitos con resistencia a múltiples fármacos
Combinación con Artemisinina	La artemisinina y sus derivados (artesanato, arteméter, dihidroartemisinina) se utilizan con frecuencia actualmente en África y el Sudeste Asiático en el tratamiento de la malaria no complicada, incluyendo los casos por <i>P. falciparum</i> resistentes a múltiples fármacos.
	Se ha demostrado que la adición de otro fármaco (p. ej., cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina o mefloquina) a un ciclo de 3 días de un derivado de artemisinina reduce sustancialmente los fracasos terapéuticos y la recidiva del parásito.
	Por esta razón, y para reducir el riesgo de aparición de resistencia clínicamente significativa frente a los derivados de la artemisinina, la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de derivados de la artemisinina únicamente en combinación con medicamentos de tipo similar (es decir, tratamiento de combinación basado en artemisinina [1 CA]).

Son medidas complementarias importantes en el tratamiento de la malaria los antiepilépticos, los antieméticos y los anticonvulsivos.

Dados los importantes patrones de resistencia farmacológica que existen hoy en día en todo el mundo, no se pueden realizar recomendaciones genéricas a la hora de seleccionar un fármaco antimalárico, y se deben considerar otras alternativas.

La Cloroquina se puede utilizar en el tratamiento de la malaria en las áreas geográficas en las que no se ha observado resistencia frente a la misma (América Central al oeste del canal de Panamá, República Dominicana y la mayor parte de las regiones de Oriente Medio), así como en casos de malaria por *P. knowlesi*.

La combinación de Quinina y Doxiciclina por vía oral se puede usar frente a la enfermedad adquirida en cualquier área geográfica y es especialmente útil en las zonas en las que existen cepas de *P. falciparum* o *P. vivax* resistentes a cloroquina o a mefloquina (Tailandia, Myanmar, Camboya y Vietnam).

La combinación Atovacuona-Proguanil (AP) se está utilizando cada vez más en el tratamiento de la malaria no complicada, incluso en las personas sin inmunidad, aunque se han observado casos de recidiva de la parasitemia y fracaso.

Cuadro 4. Tratamiento antipalúdicos			
Malaria no complicada: <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i>, <i>P. malariae</i>, <i>P. knowlesi</i> o <i>P. falciparum</i> sensible a cloroquina			
Fármaco	Dosis del adulto	Dosis pediátrica****	Precauciones
Fosfato de cloroquina Comprimidos de 300 mg de base (500 mg de sal)	600 mg de base (1.000 mg de sal), después 300 mg de base (500 mg de sal) a las 6, 24 y 48 horas	10 mg de base/kg (máx. 600 mg de base), después 5 mg de base/kg a las 6, 24 y 48 horas	~Ninguna
Malaria no complicada: <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina o <i>P. vivax</i> resistente a cloroquina			
Mefloquina% En comprimidos de 250 mg de sal (228 mg de base)	750 mg de sal seguidos de 500 mg 6-12 horas más tarde	<45 kg: 15 mg de sal/kg seguidos de 10 mg de sal/kg 6-12 horas más tarde	No administrar a pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca, antecedentes de convulsiones o enfermedades psiquiátricas graves (p. ej., psicosis, depresión mayor). No utilizar simultáneamente con quinidina, quinina o halofantrina
Sulfato de quinina más doxiciclina Sulfato de quinina em comprimidos de 325 mg de sal. Doxiciclina em comprimidos de 100 mg	Quinina 650 mg de sal cada 8 horas durante 3 días*, más doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 7 días	Niños de 8 a 12 años: quinina 10 mg de sal/kg cada 8 horas durante 3 días*, más doxiciclina 2 mg/kg al día por 7 días. Niños <8 años: quinina 10 mg de sal/kg cada 8 horas durante 7 días	No administrar doxiciclina a niños menores de 8 años de edad ni a mujeres embarazadas†
Atovacuona-proguanil Combinación fija con 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil (adulto), o 62,5 mg de atovacuona y 25 mg de proguanil (pediátricos)	Cuatro comprimidos de adulto al día durante 3 días (se pueden administrar dos comprimidos dos veces al día)	El número de depende del peso corporal del paciente: 5-8 kg (2 comprimidos pediátricos), 9-10 kg (3 comprimidos pediátricos), 11-20 kg (1 comprimido de adulto), 21-30 kg (2 comprimidos de adulto), 31-40 kg (3 comprimidos de adulto), >40 kg (4 comprimidos de adulto)z	No recomendado frente a <i>P. vivax</i> resistente a cloroquina debido a datos de eficacia insuficientes No se ha establecido su seguridad en las mujeres embarazadas o en fase de lactancia
Arteméter más lumefantrina** Comprimidos de combinación fija con 20 mg de arteméter y 120 mg de lumefantrina	Seis regímenes de dosis: primer día: cuatro comprimidos inicialmente, después cuatro comprimidos 8 horas más tarde; segundo día: cuatro comprimidos dos veces al día; tercer día: cuatro comprimidos dos veces al día	El número de comprimidos por dosis depende del peso corporal del paciente: 5-14 kg (1 comprimido), 15-24 kg (2 comprimidos), 25-34 (3 comprimidos), 35 kg o 12 años de edad (4 comprimidos)	No se ha establecido su seguridad en las mujeres embarazadas o en fase de lactancia

Si el paciente no puede tolerar el tratamiento oral, se deben administrar las formulaciones parenterales de los antimaláricos.

Cuadro 4. Tratamiento abtipalúdico. Continuación.....

Malaria grave por <i>P. falciparum</i> (o malaria grave por <i>P. knowlesi</i>)			
Fármaco	Dosis del adulto	Dosis pediátrica****	Precauciones
Gluconato de quinidina	Vía intravenosa: 10 mg de sal/kg en dosis inicial (máximo, 600 mg) en suero salino normal en infusión lenta y constante a lo largo de 1-2 horas, seguido de infusión continua de 0,02 mg de sal/kg/minuto durante al menos 24 horas y después hasta que la parasitemia <1% y pueda iniciarse el tratamiento por vía oral§	Vía intravenosa: la misma dosis que en el adulto	No administrar en forma de bolo. Comprobar la glucemia cada 4-6 horas durante las 24 primeras horas de tratamiento. Administrar dextrosa al 5-10% junto con quinidina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Vigilar las concentraciones para que permanezcan en 3-8 mg/ml
Artesunato Disponible en Estados Unidos a través de los CDC mediante un protocolo IND	Vía intravenosa: artesunato 2,4 mg/kg; después, 2,4 mg/kg a las 12, 24 y 48 horas &	Vía intravenosa: artesunato 2,4 g/kg; después, 2,4 mg/kg a las 12, 24 y 48 horas &	Ninguna
Dihidrocloruro de quinina No disponible en Estados Unidos	Vía intravenosa: dosis inicial de 20 mg/vkg en dextrosa al 5% en infusión lenta a una velocidad constante a lo largo de 4 horas, seguido de una dosis de mantenimiento com 10 mg/kg a lo largo de 3-4 horas a intervalos de 8 horas (máximo, 1.800 mg/día) hasta que se pueda iniciar el tratamiento por vía oral	Vía intravenosa: la misma dosis que en el adulto	No administrar en forma de bolo. Comprobar la glucemia cada 4-6 horas durante las 24 primeras horas de tratamiento. Administrar dextrosa al 5-10% junto con quinidina para reducir el riesgo de hipoglucemia
Arteméter No disponible en Estados Unidos	Vía intramuscular: arteméter 3,2 mg/kg el primer día; después, 1,6 mg/kg al día durante 4 días&	Vía intravenosa: la misma dosis que en el adulto	Ninguna
Prevención (profilaxis terminal) de la malaria recidivante (Recaída): <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>			
Fosfato de primaquina En comprimidos de 15 mg de base (26,3 mg de sal)	30 mg de base una vez al día durante 14 días después de que el paciente abandona la zona endémica para la malaria	0,5 mg de base/kg al día durante 14 días (máximo 30 mg de base al día) después de que el paciente abandona la zona endémica para la malaria	Descartar la deficiencia de G6PD en el paciente y administrarlo sólo si la actividad enzimática es normal^^. No administrar a mujeres embarazadas***

% Sólo se recomienda mefloquina si no es posible utilizar quinina más doxiciclina ni atovacuona-proguanil, dada la elevada incidencia de reacciones psiquiátricas con las dosis terapéuticas.

*En las infecciones adquiridas en el Sudeste Asiático, una zona en la que se ha observado disminución en la sensibilidad frente a quinina, administrar quinina durante 7 días.

†La doxiciclina se puede sustituir por clindamicina 5 mg/kg (por vía oral) cada 8 horas durante 7 días.

Z Este régimen también se puede utilizar como tratamiento preventivo en personas que viajan a áreas endémicas y que muestran un cuadro febril sin posibilidad de acceso a asistencia médica. No se recomienda como autotratamiento en personas que reciben profilaxis con atovacuona-proguanil.

§Completar el tratamiento con un régimen de quinina más doxiciclina hasta un ciclo total de 7 días de tratamiento. En los pacientes menores de 8 años de edad, sustituir doxiciclina por clindamicina.

& Para prevenir la recrudescencia del parásito tras el tratamiento con arteméter, completar el tratamiento con una dosis estándar de atovacuona-proguanil, mefloquina, doxiciclina o clindamicina, por vía oral.

**La Food and Drug Administration estadounidense aprobó en 2009 una formulación de arteméter-lumefantrina.

***En las mujeres embarazadas en las que es necesaria una profilaxis terminal, administrar cloroquina, 300 mg de base (500 mg de sal) semanales hasta el parto; después, primaquina tras el parto si la actividad G6PD es normal.

****Las dosis pediátricas no deben superar nunca la dosis recomendada en el adulto.

^^ Si la actividad de la G6PD es límite, o como alternativa, administrar primaquina 45 mg de base semanalmente durante 8 semanas consecutivas. Si la actividad de la enzima es deficiente, contactar con los CDC o con un especialista en enfermedades infecciosas/medicina tropical para establecer la pauta a seguir.

3.6.3.1- Autotratamiento de la malaria no complicada en los viajeros

Debido a que el retraso del tratamiento incrementa la morbilidad y la mortalidad asociadas a la malaria, en las personas que viajan a áreas aisladas puede ser útil un tratamiento de tipo preventivo mientras buscan activamente asistencia médica. En algunos casos, este tipo de tratamiento también puede ser aconsejable en las

personas que viajan a zonas aisladas, en forma de autotratamiento de urgencia de los cuadros sintomáticos de fiebre o de tipo catarral que aparecen al menos 1 semana después de que entran en una zona endémica para la malaria.

Los fármacos utilizados con este objetivo son Cloroquina, Quinina más Doxiciclina, Atovacuona-Proguanil o Mefloquina, y se deben seleccionar según el patrón de resistencia existente en la zona visitada.

Aunque el autotratamiento por parte del propio viajero puede ser seguro y eficaz, y puede salvarle la vida, en el momento actual no se ha registrado ningún régimen concreto para su uso en los distintos países. No se han efectuado ensayos clínicos con diseño aleatorio y control, y tampoco es probable que se realicen debido a la elevada morbilidad y mortalidad de la malaria no tratada o tratada inadecuadamente en las personas sin inmunidad. A los viajeros se les debe recomendar que no se automediquen con productos adquiridos localmente debido a que pueden ser de baja calidad o falsificaciones

3.6.3.2-Tratamiento presuntivo intermitente en lactantes y gestantes

En las áreas con una transmisión intensa, los lactantes de 6 a 12 meses de edad sufren múltiples episodios de malaria y, por tanto, muestran riesgo de anemia grave y potencialmente mortal.

La quimiopprofilaxis semanal en los lactantes los protege frente a los cuadros de malaria febril y frente a la anemia, pero puede comprometer el desarrollo de la inmunidad natural.

El tratamiento presuntivo intermitente (ej. Amodiaquina cada 2 meses durante un total de 6 meses; también denominado tratamiento preventivo intermitente) en los lactantes puede reducir la morbilidad por malaria un 50-65% durante el primer año de vida, al tiempo que se mantiene una exposición suficiente frente a los parásitos como para que se desarrolle la inmunidad.

En las áreas de transmisión endémica, la malaria del embarazo se asocia a anemia materna grave y a bajo peso del neonato.

El tratamiento presuntivo intermitente ha demostrado reducir el riesgo de anemia grave en las mujeres tratadas con una a tres dosis de SP a largo de su primer embarazo.

Cuadro 5.. Conductas recomendadas ante la presencia de signos de peligro		
Donde no haya disponibilidad inmediata de médico	Donde hay atención médica	
1) Dar la primera dosis vía oral del esquema de primera línea según la especie de <i>Plasmodium</i> que fue diagnosticada 2) Si el paciente presenta vómitos incoercibles colocar supositorio de Artesunato 3) Remitir para valoración por médico especificando: i. la especie de <i>Plasmodium</i> y parasitemia ii. signos de peligro clínicos o parasitológicos iii. tratamiento iniciado iv. adjuntar la lámina diagnóstico inicial 4) En caso de no haber sido posible la referencia y hay tolerancia a la vía oral continuar tratamiento según esquemas de malaria no complicada 5) Si persisten los signos de peligro continuar intentando referencia para atención médica y si no hay tolerancia a vía oral continuar dosis diaria de Artesunato rectal .	Sin evidencia clínica o de laboratorio de lesión de órgano o de complicación	Hallazgos de complicación
	Tratamiento oral de primera línea y <u>realizar vigilancia del estado clínico y monitoreo diario de la parasitemia</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Deberá ser hospitalizado para recibir tratamiento antimalárico parenteral
	<ul style="list-style-type: none"> • Estabilizar debidamente al paciente en el servicio de urgencias y si es necesario hospitalizar durante las primeras horas hasta su estabilización. • Se recomienda dejar hospitalizado a todo paciente con signos de peligro que no viva cerca de un hospital o que tenga limitaciones para acceso al seguimiento médico 	

3.6.4- Malaria grave

El tratamiento adecuado de los pacientes con malaria grave requiere una vigilancia clínica frecuente con asistencia intensiva de enfermería y puede obligar a intervenciones de carácter sofisticado como el ECG continuo o la monitorización hemodinámica, la ventilación mecánica o la hemodiálisis.

La sustitución de la sangre y los líquidos puede dar lugar a disminuciones rápidas en las concentraciones de lactato, a la resolución de la acidosis metabólica, a la mejoría de la función renal y a la mejoría clínica en los pacientes en situación crítica.

El gluconato de quinidina es el único tratamiento parenteral aprobado para la malaria grave en EE.UU., según la recomendación de los CDC a la vista de la imposibilidad práctica de almacenar quinina en todo el país. Sin embargo, fuera de EE.UU., los derivados de Artemisinina y quinina se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la malaria grave. ^(17,23-26) Cuadro 4, 5

3.6.4.1-Sepsis en la malaria grave

Se pueden administrar antibióticos de amplio espectro mientras se esperan los resultados del hemocultivo en los pacientes que muestran un cuadro clínico congruente con síndrome de sepsis. La bacteriemia como complicación de la malaria grave no es infrecuente en los lactantes y los niños, y puede hacer que el estado clínico del paciente sufra un deterioro súbito.

3.6.5- Prevención

3.6.5.1-Evaluacion del riesgo

El riesgo de sufrir malaria varía según la región geográfica visitada, el destino del viaje dentro de cada área geográfica (ej. contextos urbanos o rurales), el tipo de alojamiento (ej.,una tienda de campaña o un hotel con aire acondicionado), la duración de la estancia (ej. un viaje de negocios de menos de 1 semana o un viaje de aventura 3 meses), el momento en el que se realiza el viaje (la estación de transmisión alta o transmisión baja), la altitud del destino del viaje (más o menos de 2.000 m) y la eficacia de la profilaxis frente a la malaria y el grado de cumplimiento de la misma.

Los inmigrantes que vuelven a casa a visitar a sus familiares o amigos (los denominados «viajeros VFR») muestran un riesgo elevado de sufrir malaria debido a que a menudo no toman la profilaxis porque no consideran la malaria como una amenaza importante a causa de su experiencia previa con esta enfermedad, de manera que no son conscientes de que ya han perdido la inmunidad frente a la malaria y que actualmente muestran riesgo de sufrir una malaria grave; además, no tienen en cuenta los riesgos de viajar en el caso de las mujeres embarazadas o cuando van acompañados de niños pequeños no inmunes a regiones de malaria, y en general tienen una asistencia médica escasa, por lo que es poco probable que soliciten consejo antes de realizar el viaje.

3.6.5.2-Quimioprofilaxis

La inexistencia de una quimioprofilaxis adecuada se acompaña de complicaciones graves por la malaria, incluido el fallecimiento del paciente.

La malaria se puede prevenir eficazmente en las personas que viajan a las zonas endémicas y también en las mujeres embarazadas de estas zonas mediante el

uso de fármacos antimaláricos cuando se prescriben y toman apropiadamente. En un estudio efectuado en 2006, (67,3%) civiles estadounidenses y 16 de 17 (94%) viajeras embarazadas que adquirieron la malaria en una zona endémica no siguieron adecuadamente un régimen de quimioprofilaxis recomendado por los CDC para la región concreta en la que habían permanecido.

La selección de un régimen profiláctico eficaz depende de los patrones geográficos de resistencia farmacológica, de las enfermedades concomitantes y de otros factores que pueden influir en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente: número de comprimidos, intervalos de dosificación (ej. diariamente o semanalmente), duración del viaje, duración de la medicación antes y después del viaje, coste económico del tratamiento y tolerabilidad de los efectos adversos.

Las recomendaciones de quimioprofilaxis cambian con frecuencia debido a la variabilidad regional y temporal en el riesgo de malaria. (4, 29, 35, 36)

3.6.5.3- Repelentes de mosquitos y medidas de prevención

Ningún régimen de quimioprofilaxis tiene una efectividad del 100%. A pesar de las concentraciones séricas adecuadas de mefloquina y de otros datos analíticos que indican el cumplimiento adecuado del tratamiento por parte del paciente, se han observado casos de fracaso de la profilaxis con mefloquina en zonas en las que no se considera que haya una elevada prevalencia de resistencia a este fármaco. Este ejemplo (así como otros) subraya la recomendación de que la quimioprofilaxis se debe acompañar siempre de las medidas para reducir las picaduras de los mosquitos.

Las personas que viajan pueden reducir las picaduras de los mosquitos utilizando repelentes de insectos con N, N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) en la piel expuesta, usando ropa tratada con permetrina, cubriendo con ropa la mayor parte posible de la piel, durmiendo bajo redes de cama tratadas con insecticida, permaneciendo en viviendas con aire acondicionado y en zonas en las que no haya mosquitos, y evitando la actividad en el exterior durante las horas de máxima actividad de picaduras por mosquitos *Anopheles*, es decir, desde el crepúsculo hasta el amanecer. (13,14,17)

3.6.5.4-Vacuna

Actualmente no existe ninguna vacuna frente a la malaria. Se han efectuado progresos en la investigación sobre vacunas candidato, como la proteína de unión al antígeno Duffy de *P. vivax* y la molécula PfEMP-1 implicada en la malaria por *P. falciparum* durante el embarazo.

En varios ensayos clínicos se ha demostrado que una vacuna basada en un componente proteico (proteína circumsporozoíto) de la superficie de los esporozoítos de *P. falciparum*, RTSS/AS02, es segura, bien tolerada e inmunógena, y en la actualidad los estudios relativos a su eficacia están muy avanzados.

En algunas publicaciones recientes se revisan los conceptos más importantes en el campo de las vacunas contra la malaria y se expone la situación actual en el mismo.⁽¹⁷⁾

Capítulo IV. Material y Método

4.1. Diseño general del estudio.

Se realizó un estudio descriptivo y de corte transversal consistente en la caracterización de un grupo de pacientes adultos con Malaria importada ingresados en el Dpto. de Medicina del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, durante el período comprendido entre Enero 2015 hasta Junio 2016, para describir las formas clínicas de presentación, la respuesta terapéutica, y la relación de estas con el tipo de plasmodio, su concentración, así como el estado inmune y procedencia de los mismos.

4.2. Selección de los pacientes.

Se incluyeron todos los pacientes adultos de 18 años o más, con el diagnóstico confirmado por laboratorio de Malaria ingresados durante el periodo comprendido del estudio

4.3. Procedimientos

Para el cumplimiento del objetivo No 1.

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al tipo y concentración de plasmodio, el sexo, grupo de edades, ciudadanía y color de la piel

Se determinó la existencia de complicaciones y la respuesta terapéutica, así como el estado inmune y procedencia de los pacientes

Para el cumplimiento del objetivo No 2

Se evaluó la respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento antipalúdicos empleados.

Para el cumplimiento del objetivo No 3.

Se relacionó la forma clínica de presentación el tipo de plasmodio y su concentración, así como con el estado inmune del paciente y el país de procedencia. Además con otras variables tales como: a la presencia de gametos y demora en el ingreso.

Se relacionó la respuesta terapéutica con el tipo de plasmodio y su concentración, así como con el estado inmune del paciente y el país de procedencia.

4.4. Recolección de los datos.

Los datos fueron tomados de las historias clínicas por el autor en una planilla u hoja de registro elaborada para este fin, (Anexo No 1) en los que fueron recogidos los principales datos o variables: sexo, edad, color de la piel, ciudadanía, país de procedencia, forma clínica de presentación, respuesta terapéutica, tipo y concentración de plasmodio, y estado inmune de los pacientes.

4.5. Análisis estadístico y presentación de los resultados.

Al concluir, y para el procesamiento de la información, la misma fue colectada y vertida en una base de datos Excel. Los datos fueron agrupados, organizados y procesados en un compilado, en el paquete para el análisis estadístico SPSS

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas expresadas en tablas de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Con el propósito de demostrar la relación entre variables como las formas clínicas, con la concentración y tipo de parásitos, estado inmune y país de procedencia, tratando de buscar factores que pueden influir en ellos.

Así como la relación entre la respuesta al tratamiento y la concentración y tipo de parásitos, estado inmune y país de procedencia, se utilizaron tablas de contingencia y la prueba Chi cuadrado para la evaluación de asociación entre variables cuantitativas. Los valores de p igual o menor de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se realizó con el sistema estadístico SPSS Versión 10 sobre Windows XP en un microcomputador personal Pentium 4

4.6. Control semántico

Anemia: Fue definida la anemia a partir de cifras de Hemoglobina por debajo de 12 g/dl

Buena Respuesta terapéutica: Desaparición de los síntomas clínicos, con negativización de las formas asexuadas de la gota gruesa entre 0-7 días de haber iniciado el tratamiento y no haber tenido ningún reingreso por recurrencias (recrudescencias o recaídas) hasta 28 días después de haber iniciado el tratamiento antipalúdicos.

Buena Respuesta terapéutica demorada: Paciente con una buena respuesta

terapéutica, pero con la negativización de la gota gruesa después de 7 días de haber iniciado el tratamiento

Citolisis hepática: Paciente con cifras de transaminasas ALT y/o GOT mayores de 40 UI

Cuadro clínico clásico: Cuadro clínico de presentación caracterizado por fiebre, escalofríos, sudoración y malestar general con o sin complicaciones o signos de alarma

Disfunción renal : Paciente con cifras de creatininas superiores a los valores normales (VN: 62-106 Mmol/L

Leucopenia: Cuando las cifras de leucocitos se encontraban por debajo de $4,0 \times 10^9/L$

Malaria importada: Individuo diagnosticado de Malaria y proveniente de países endémicos. Ya sean residentes o nativos en estos países o aquellos que hayan viajado de manera transitoria o permanente hacia esos países.

Malaria no complicada: define como la malaria sintomática sin signos de severidad o evidencia de disfunción de un órgano vital, es decir con síntomas de enfermedad general como fiebre, escalofrío, sudoración, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, rash en la piel, prurito, anorexia.

Malaria complicada: La presencia de uno o más de los hallazgos clínicos o de laboratorio establecidos para la definición de malaria grave o complicada, en un paciente con formas asexuadas de plasmodio en sangre y sin otra causa obvia de sus síntomas.

Malaria con signos de peligro: Los signos de peligro son hallazgos clínicos o parasitológicos que indican riesgo de una complicación y que tienen utilidad para el pronóstico de complicación o muerte. Entre los signos de peligro que puede presentar el paciente con malaria se incluyen cambios neurológicos, alteraciones del patrón respiratorio, vómito y diarrea persistentes, ictericia, sangrados, orina oscura, llenado capilar lento, palidez intensa, hiperpirexia, hiperparasitemia (mas de 50000 y menos de 100000 parasitos x mm³) y esquizontemia.

Su reconocimiento oportuno contribuirá a aclarar su significado de los

hallazgos y decidir si se inicia el tratamiento antimalárico en forma ambulatoria u hospitalaria, con la consiguiente disminución de complicaciones y muertes.

Las mujeres gestantes pueden presentar además de estos, otros signos de peligro que ponen en riesgo a la gestante y al producto de la gestación.

Neumonía Bacteriana: Todo paciente con sintomatología respiratoria, hallazgos al examen físico e imagen radiológica sugestiva, independientemente del resultado del esputo bacteriológico y cuyo resultado de BAAR fuera negativo

Pacientes semi inmunes: Pacientes adultos residentes en zonas que reúnen condiciones de transmisión moderada a intensa, donde, las personas son tan a menudo infectadas que desarrollan cierto grado de inmunidad a la enfermedad y en menor grado a la infección, a lo largo de años de exposición. A pesar de que nunca proporciona una protección completa, reduce el riesgo de que la infección cause enfermedad grave.

Pacientes no inmunes: No cumplen las condiciones de los semi inmunes. Habitualmente residen permanentemente en áreas no endémicas, o en zonas de transmisión baja e inestable.

País de Nacionalidad: País donde el paciente nació y/o reside permanentemente.

País de procedencia: País donde el paciente permaneció antes de arribar a nuestro país.

País de Nacionalidad: País donde el paciente nació y/o reside permanentemente.

Recaídas: No se reporta como caso nuevo. Se observa en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, donde los pacientes se han recuperado durante el primer episodio de la enfermedad pueden sufrir posteriormente varios ataques adicionales, conocidos como “recaídas”, Las recaídas ocurren debido a que estos parásitos tienen etapas latentes en el hígado, dando lugar a que más tarde se puedan reactivar. Afortunadamente existen tratamientos para reducir la posibilidad de sufrir tales recaídas.

Recrudescencias: Observado en las especies *falciparum* y *malariae*. Accesos palúdicos posteriores siempre a expensa de formas eritrocíticas en el curso de la misma infección que provocó el ataque primario.

Epidemiológicamente no se reporta como caso nuevo. Inadecuado o Inadecuado tratamiento. Se origina por resistencia o subdosis de medicamentos.

Tratamiento radical quimioproláctico: Tratamiento a todo viajero procedente de área endémica con esquizonticidas hemáticos según la resistencia del área, esquizonticidas tisulares e hipnozoitocida, con el objetivo de eliminar las formas asexuales, sexuadas e hipnozoitos. Es decir, posible curación clínica más la eliminación de todas las formas del *Plasmodium* en el organismo humano, evitando así las recurrencias.

Tratamiento radical curativo: Tratamiento a todo paciente con malaria, con esquizonticidahemáticos según la resistencia del área, esquizonticidas tisulares e hipnozoitocida, con el objetivo de eliminar los síntomas, las formas asexuales, sexuadas e hipnozoitos. Es decir, curación clínica más la eliminación de todas las formas del *Plasmodium* en el organismo humano, evitando así las recurrencias.

Trombocitopenia: Cuando las cifras de plaquetas se encuentran por debajo de las cifras normales (menor de 150 000 x mm³).

4.7. Operacionalización de las variables		
Variable	Operacionalización	
	Categoría de la escala	Escala de clasificación
Edad	Años cumplidos en el momento del ingreso.	≤ 20 años 21 – 40 años 41 –60 años >60 años
Sexo	Evaluadas según características fenotípicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino

Color de la piel	Según historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Negra • Mestizo • Blanco 	
Conteoleucocitos	Células x 10 ⁹ /L	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia: < 4,0 células 10⁹/L • Leucocitosis: 10,0 > células 10⁹/L 	
Creatinina	Mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> • Disfuncion renal: >106 Mmol/L 	
Evaluación clínica del paciente con malaria (Formas clínicas)	Presencia de los criterios de OMS para la Malaria ^(1,30,31,32)	<ul style="list-style-type: none"> • Malaria no complicada • Malaria complicada • Malaria con signos de peligro 	
Hemoglobina	gramos/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia ligera: >10-12 g/dl • Anemia moderada: 8-10 • Anemia severa: < 8 g/dl 	
Inmunidad	Clasificación de los pacientes según su permanencia en área de transmisión estable de Malaria ⁽²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Semi inmune • No inmune 	
Plaquetas	150-300 000 x mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Tromocitopenia: <150 000 x mm³ • Trombocitosis: > 300 000 x mm³ 	
Region de procedencia	≥ 50000 < 50000	<ul style="list-style-type: none"> • América • África 	
Resultado de la gota gruesa	Concentración de parásitos x mm ³	≥ 50000	> Complicado
			≥ 50000 y <100000: Signo de alarma
		≥ 50000	

Respuesta terapéutica	Respuesta al tratamiento antipalúdico según los criterios utilizados	<ul style="list-style-type: none"> • Buena • Demorada • Mala
Realizó tratamiento radical quimioproláctico	Datos reflejados en la historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • No realizado • Realizado • Incompletamente realizado
Tipo de Plasmodio		<ul style="list-style-type: none"> • P falciparum • No P falciparum) Vivax, oval, malariae)
Transaminasas	UI	<ul style="list-style-type: none"> • Citólisis hepática: >40 UI

4.8. Aspectos éticos.

Toda la información utilizada en el estudio se conservó bajo los principios de máxima confiabilidad y en ningún caso se reflejó la identidad de las personas.

El uso de la misma ha sido únicamente con fines científicos.

Todos los procedimientos fueron realizados según lo aprobado por los Comités Internacionales para ensayos en humanos (Declaraciones de Helsinki, Asamblea Médica Mundial, 2000), los de ética de manejo del paciente, y de acuerdo con las regulaciones establecidas en Cuba

Los datos fueron extraídos de las historias clínicas archivadas en el centro bajo las reglas estricta de privacidad.

Los resultados de este estudio contribuirán a mejorar la calidad del Programa de Vigilancia, y así evitar la reintroducción de casos en nuestro país. El protocolo de investigación de esta tesis fue aprobado y aceptado por la comisión de ética de la Subdirección de Atención Médica del IPK

Capítulo V. RESULTADOS Y DISCUSION

Fueron atendidos 46 pacientes con el diagnóstico de paludismo importado en el servicio de Medicina del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, durante el periodo de estudio.

El perfil del paciente afectado en este estudio es el sexo masculino 78,26% (36 casos), y más del 50 % dentro de un rango de edad de 21 a 50 años con una edad media de 37,43; Desviación típica de 13,6 años. Predomina además el color negro de la piel (Tabla No 1)

Tabla No 1. Distribución de los pacientes de acuerdo a edad, sexo y color de la piel

Grupo Edad (años)	Sexo				Total		Color de la piel					
	Femenino		Masculino				Blanca		Mestiza		Negra	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%		
< 20	2	4,35	2	4,35	4	8,7	1	2,17	0	0,00	3	6,52
21-30	2	4,35	14	30,43	16	34,78	7	15,22	2	4,35	7	15,22
31-40	2	4,35	4	8,7	6	13,05	3	6,52	0	0,00	3	6,52
41-50	1	2,17	9	19,57	10	21,74	2	4,35	1	2,17	7	15,22
51-60	3	6,52	5	10,86	8	17,38	5	10,86	1	2,17	2	4,35
> 60	0	0,00	2	4,35	2	4,35	2	4,35	0	0,00	0	0,00
Total	10	21,74	36	78,26	46	100	20	43,47	4	8,7	22	47,83

Edad	
Media	37,43
Desviación Std	13,654
Mínimo	19
Máximo	61

En 1967, Cuba fue declarada un país libre de Malaria, anofelismo sin malaria. Aunque Cuba ostenta la condición de país libre de malaria, todos los años se reportan casos importados e inclusive casos introducidos, como puede pasarle a cualquier país que tenga el vector y que reciba personas de áreas endémicas, lo cual representa un riesgo para las áreas receptoras que, como Cuba, han eliminado la enfermedad.

En cuanto al sexo, en Cuba ha predominado el sexo masculino en los trabajadores que provienen de áreas endémicas como se expone en el estudio de 10 años que la Dra. Y Jiménez y cols realizó en la provincia de Villa Clara. ⁽⁴⁰⁾

La susceptibilidad a la malaria es universal, sin diferencia con respecto al sexo (3). Sin embargo algunos autores han descrito series en las que la distribución era similar entre ambos sexos o incluso de clara preponderancia en mujeres. ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

En regiones endémicas con alta transmisibilidad, concurren una serie de factores que modifican los datos de morbilidad y mortalidad. Así según los datos de la OMS ^(45,46), el número total de fallecimiento por paludismo es ligeramente mayor en varones en población menor de 15 años. A partir de esta edad, la mortalidad por esta enfermedad es mayor en las mujeres. Se han propuesto diversas razones para justificar esto:

- Los varones en algunas sociedades, desde edad temprana, realizan actividad laboral fundamentalmente al aire libre, por lo cual estarían más expuestos a la enfermedad.
- Por otro lado, las costumbres culturales como por ejemplo el refugio de las mujeres, niños, ancianos en las viviendas durante la noche o adversidades climáticas, mientras que los varones adultos permanecen al aire libre, contribuyendo a este patrón de distribución por sexo.

La proyección epidemiológica de este estudio encuentra más los pacientes de la raza negra, seguido por los blancos, y después la mestiza. Por ser Cuba un país multirracial y una parte importante de los pacientes tener un origen africano, se justifica la predominancia de dicha raza. Sin embargo en el estudio realizado en Villa Clara, predominó la raza blanca aunque desconocemos el origen de la muestra. ⁽⁴⁰⁾

Los resultados obtenidos en cuanto a los grupos étnicos, dependerán del diseño del estudio. En nuestro caso, se explican por el hecho de que la mayoría de pacientes eran estudiantes universitarios nacidos en países endémicos con residencia temporal en Cuba, otros que llegaron a Cuba por motivos personales y una parte importante de cubanos en plena edad laboral que viajaron a zonas endémicas, como colaboradores o internacionalistas. Así, lo han demostrado

otros estudios en que se han descrito las características de los pacientes con malaria importada. ^(40, 47,48)

En la Tabla No 2, se observa que 20 pacientes (43,5 %) son nativos de áreas endémicas con residencia temporal en Cuba por motivos de estudios y que viajaron a sus países de vacaciones, y otros que llegan por turismo y/o salud, por lo que son supuestamente pacientes semi inmunes para esta condición, mientras que el resto, todos cubanos constituyen el 56,5 % que pueden considerarse no inmunes.

Tabla No 2. Distribución por posible estado inmune de acuerdo a la nacionalidad

Posible estado inmune	Nacionalidad (País)		
		No	%
No Inmune (56,5%)	Cuba	26	56,5
Semi Inmune (43,5%)	Angola	12	26,0
	Congo, RPD	2	4,3
	Benín	1	2,2
	Colombia	1	2,2
	Guinea Konacri	1	2,2
	Mali	1	2,2
	Sudáfrica	1	2,1
	Togo	1	2,2
Total		46	100

La mayoría de los pacientes provenían del Continente africano subsahariano con 38 pacientes (82,7%). Angola representa el país del cual se importan la mayor cantidad de casos. (Tabla No 3)

El mayor origen de la infección suele ser el continente africano, resultados similares a estos estudios han sido realizados por otros autores en Cuba y España. ^(41, 49,50) No obstante, en otros estudios en España no existe uniformidad entre los diferentes trabajos en cuanto a la población afectada. ⁽⁴²⁾

Tabla No 3. Procedencia de los pacientes estudiados

Continente de Procedencia	País de Procedencia	No	%
África (82,7%)	Angola	26	56,5
	Congo	3	6,5
	Mozambique	3	6,5
	Guinea Ecuatorial	2	4,3
	Benín	1	2,2
	Nigeria	1	2,2
	Sudáfrica	1	2,2
	Togo	1	2,2
	Sub total	38	82,7
América (17,3%)	Guyana	2	4,3
	México	2	4,3
	Venezuela	2	4,3
	Brasil	1	2,2
	Colombia	1	2,2
	Subtotal	8	17,3
Total		46	100

En los últimos 19 años, se han detectado 360 casos de malaria importada a Cuba, con un promedio de 18 casos por el año, tendencia peligrosamente creciente reportada por los Dres. Peña E y Rodríguez F en 1988. ⁽⁴⁹⁾ De un promedio de 17 casos anuales observado en el quinquenio 1970-1974, se elevó a 379 casos en quinquenio 1980-1984. Más recientemente, se han reportado casos de otros continentes como América y Asia (Pakistán) ⁽⁴⁰⁾

Plasmodio falciparum representa la especie más encontrada con 38 pacientes en examen de gota gruesa (82,65%), seguido por *P. vivax* 15,22% (4 casos), y hubo solamente un caso de *P. Malariae* 2,2 % y la parasitemia general podemos considerarla baja. (Tabla No 4)

Tabla No 4, Distribución de los pacientes estudiados de acuerdo a la especie y su concentración parasitaria en la gota gruesa.

I

Concentración de parásitos por milímetros cúbicos		<i>P. Falciparum</i>		<i>P. Malariae</i>		<i>P. Vivax</i>		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<50000	<10000	22	47,82	0	0,0	2	4,35	24	52,17
	10000 - 49000	11	23,91	1	2,175	3	6,55	15	32,61
>50000	50000 - 99000	1	2,175	0	0,0	1	2,175	2	4,35
	>100000	4	8,69	0	0,0	1	2,175	5	10,87
Total		38	82,6	1	2,175	7	15,2	46	100

Media: 55175,86957
 Desviación Std: 1,691E5
 Mínimo:90
 Máximo:1000000

Este hecho está vinculado a que *P. falciparum* es el parásito más repartido en la zona endémica intertropical de donde arribaron casi todo los pacientes estudiados. Así lo han observado en diferentes estudios de casos importados sobre todo de esta región. ^(49, 51,52) Sin embargo en el estudio, de Villa Clara, se observa la especie *P. vivax* como predominante en un 60,3 % ⁽⁴⁰⁾

P. vivax fue la segunda especie más frecuentemente aislada (15.2%) en el presente estudio, cuestión que ha sido similar en otros estudios. ⁽⁵⁰⁾ En una serie de estudios Australiana de Charles DM. et al⁽⁵³⁾ fue también la más frecuente. *P. malariae* se encuentra de manera ocasional hasta en el 4%, aunque en la serie de G. Ramírez ⁽⁵⁰⁾ fue la segunda. En nuestro estudio hubo un solo caso de *P. malariae*. En un estudio retrospectivo realizado en Malasia, el 97,2% de los casos diagnosticados como *P. malariae* eran en realidad *P. knowlesi*, mencionado en el trabajo de Feng J. et al. ⁽⁵⁴⁾

El tiempo transcurrido desde la fecha de arribo al país e ingreso fue de una media de 25,34 días, mientras que la media entre los días transcurridos desde el arribo y

comienzo de los síntomas y comienzo de los síntomas e ingreso fue de 23,98 y 6,11 días respectivamente. (Tabla No 5). Aspecto que constituye un peligro epidemiológico, para la reintroducción de la enfermedad en Cuba.

Entre las manifestaciones clínicas y biológicas en el momento de ingreso, predominó el cuadro clínico clásico con 91,3% (42 casos) caracterizado por fiebre, cefaleas, artromialgia, astenia y sudoración. La clínica de los pacientes en el momento de solicitar atención suele ser variable e inespecífica para algunos pacientes, tal y como se describe en los textos médicos. Un 8,7 % (4 pacientes) presentaron un cuadro clínico no típico en los cuales predominaron los síntomas respiratorios, sangrado digestivo alto y diarreas con deshidratación y choque (Tabla No 6). Doce pacientes (26,09%) presentaron alguna complicación en el curso de su evolución

Tabla No 5. Días transcurridos desde al arribo al comienzo de los síntomas e ingreso

Días	Días entre arribo y comienzo de los síntomas		Días entre comienzo síntomas e ingreso		Días entre arribo e ingreso	
	No	%	No	%	No	%
Hasta 3 días	9	19,56	22	47,83	5	10,86
4-7 días	10	21,74	6	13,04	7	15,22
8-30 días	14	30,44	9	19,56	14	30,44
>30 días	13	28,26	1	2,17	12	26,08
No precisado	0	0,00	8	17,4	8	17,4
Total	46	100	46	100	46	100

Media	23,98	6,11	25,34
Desviación Std	37,318	9,317	30,600
Mínimo	0	0	0
Máximo	190	49	124

Estos resultados se corroboran con lo descrito en otros estudios en cuanto al cuadro clínico caracterizado por fiebre, cefalea y escalofrío como síntomas principales ⁽⁵⁵⁾. La parasitación por *Plasmodio* puede cursar sin síntomas (situación descrita sobre todo en individuos inmigrantes o residentes en zonas endémicas

pero rara vez en otros grupos de pacientes catalogados como no inmunes. (42, 43, 49, 50)

Algunos reportes han revelado reducido número de casos asintomáticos reportados, quizás debido al pesquisaje que se realiza al entrar al país a viajeros precedentes de áreas endémicas. En tal sentido, un grupo de pacientes es diagnosticado positivo a su entrada al país o en su chequeo en su área de salud, como es el caso de Cuba, o tal vez, por el empleo de técnicas de biología molecular además de las técnicas de gota gruesa y extensión, más sensible en el diagnóstico de parasitación por *Plasmodium*.^(42,53, 56-58)

La sintomatología digestiva representada por el sangramiento digestivo alto y diarrea con choque se describió en dos pacientes. Durante un episodio de malaria en regiones endémicas, la diarrea parece ser más frecuente en unas regiones geográficas que en otras, pero desconocemos el mecanismo subyacente.⁽⁵⁹⁾ Se plantea la posibilidad de que el secuestro parasitario en el hecho vascular intestinal sea el responsable de la malabsorción y diarrea.

Tabla No 6. Caracterización del cuadro clínico y presencia de complicaciones

Cuadro clínico	Presencia de complicaciones					
	NO		SI		Total	
	No	%	No	%	No	%
Clásico	32	65,56	10	21,74	42	91,3
No clásico	2	4,35	2	4,35	4	8,7
Total	34	73,91	12	26,09	46	100

Síntomas no clásico	No	%
Síntomas respiratorios	2	50
Sangramiento digestivo alto	1	25
Diarreas y choque	1	25

La sintomatología respiratoria puede ser un síntoma acompañante de una malaria no complicada como en el caso de nuestro estudio. No obstante esta sintomatología se ha encontrado en otros estudios, de forma infrecuente, ⁽⁶⁰⁾y en otros casos como parte de un cuadro de complicación con la aparición de dificultad respiratoria, ^(54,61) lo cual nos alerta que los síntomas respiratorios pueden constituir un signo de alarma de esta complicación.

La Hiperparasitemia (concentración ≥ 100000 parásitos /mm³) representó la complicación más registrada con 8,7% (4 casos) seguido por una Nefropatía tipo insuficiencia renal aguda con 4,35% (2 casos). Dos pacientes fueron transfundidos por anemia severa. Un caso de disfunción cerebral, un caso de Neumonía bacteriana y un caso de sangrado digestivo alto respectivamente. (Tabla No 6 y 7)

La severidad clínica expresada por la presencia de complicaciones, en nuestro trabajo fue de un 26,1% de los pacientes, a pesar de lo cual no hubo ningún fallecimiento, dato similar al de otras revisiones. ⁽⁵⁵⁾

Tabla No 7: Tipo de complicación presente en los pacientes

Presencia de Complicaciones	Tipo de Complicación	No	%
Con Complicaciones	Hiperparasitemia*	4	8,7
	Insuficiencia Renal Aguda**	2	4,35
	Anemia severa***	2	4,35
	Neumonía	1	2,175
	Sangramiento digestivo	1	2,175
	Disfunción cerebral	1	2,175
	Diarreas y deshidratación	1	2,175
	Subtotal	12	26,1
Sin Complicaciones		34	73,9
Total		46	100

* $\geq 100\ 000$ p xmm³, ** con TDL, *** ≤ 5 g/dl

En los hallazgos hematológicos registrados, hubo pacientes que presentaron anemia de forma aislada 15,38%; trombocitopenia 15,3%; anemia con trombocitopenia y citolisis hepática traducida por el nivel elevado de transaminasas. (Tabla No 7)

El mecanismo por el cual se produce la anemia es variable; además de la destrucción directa de glóbulos rojos parasitados, se describe la disminución de la vida media del glóbulo rojo no parasitado secundarios a alteraciones de membrana, hemolisis mediada por complemento. En el estudio de G. Jorup, Richards y Mascarello, autores mencionados en serie de G. Ramírez OI ⁽⁵⁰⁾ describen que la mayoría de los casos de malaria importada presenta niveles de hemoglobina normal. Bottieau E. et al ⁽⁶²⁾ realizó un estudio de malaria por *P. falciparum*, con un 6% de los casos con cifras de hemoglobina menores de 10g/dl (más frecuente el *P. ovale* y *P. Malariae*, aunque no se describen diferencias estadísticamente significativa). Sin embargo, nuestro trabajo coincide con el de Bartolome R.M. et al, ⁽⁵⁸⁾ que encontró anemia en un 34% de los pacientes.

Se estima entre el 40,5% y 85% de los casos de paludismo, presentan la trombocitopenia ^(25,26,27) por lo tanto, este trabajo coincide en señalar la frecuencia de la trombocitopenia en los casos de malaria, lo cual representa el valor de motivar la sospecha diagnóstica de paludismo en individuos que provienen de regiones endémicas con fiebre.

Algunos autores (Lathia TB et al), ⁽⁶⁶⁾ han descrito una sensibilidad para la detección de paludismo en pacientes febriles con trombocitopenia entre el 60 y 100% con una especificidad del 70 al 80%.

Las enzimas de citolisis hepática fueron discretamente elevadas, pero sin significación clínica, lo cual es expresión de un daño hepático ligero en el curso de esta infección parasitaria.

En la serie de Cevera M. et al, ⁽⁶⁷⁾ se comenta que la insuficiencia renal aguda fue la complicación más frecuente en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Rojo-Marcos et al, ⁽⁴²⁾ reporta un paciente con insuficiencia

renal grave en una serie de 89 pacientes. En el presente estudio se detectaron cuatro pacientes (8,7%) que presentaron cifras de creatininemia ligeramente elevadas que no necesitaron apoyo dialítico y que se consideró como un signo de peligro o de alarma, al igual que la hiperparasitemia y la presencia de esquizontes, variables que hacen la diferencia y que no se realizaron en los trabajos revisados. En esta serie no se describieron importantes enfermedades concomitantes, la más relevante fue la existencia de una Nefritis intersticial Lúpica, y la presencia en siete pacientes con un estado de déficit enzimática de G6PD. Un factor hemolítico en pacientes afrodescendientes que puede complicar gravemente el cuadro de malaria en el curso de tratamiento con Quinina o Primaquina. Se notó dos casos de diabetes mellitis compensada que no necesitaba una terapia específica. La comorbilidad no se ha estudiado de forma constante en los trabajos revisados. (Tabla No 8)

En los casos de este estudio, no se detectaron otras patologías crónicas descompensadas, probablemente por las características de la muestra, jóvenes, estudiantes, colaboradores internacionalistas con supuestos excelencia estado de salud.

Se han realizado estudios de prevalencia de coinfecciones en pacientes diagnosticados de malaria y la presencia de VIH, VHB, VHC, filarias, y parasitosis intestinales.⁽⁴²⁾

Tabla No 8. Otras morbilidades asociadas |

Comorbilidad	No	%
Deficiencia de G6PD***	7	26,92
Trmbocitopenia	4	15,38
Anemia**	4	15,38
Citolisis Hepática*	3	11,54
Anemia + Trombopenia	3	11,54
Diabetes Mellitis Compensada	2	7,69
Sepsis urinaria asociada	1	3,85
Nefritis Intersticial Lúpica	1	3,85
Total	26	100

*TGP/TGO elevadas < 3 x VN; ** Cifras de Hg entre 8-11,9 g/dl;
***cualitativa

Tabla No 9: Presencia de signos de peligro

Presencia de Signos de peligro	Complicaciones				Total	
	NO		Si		No	%
	No	%	No	%		
Con signos de peligro	18	39,1	12	26,1	30	65,2
Sin Signos de Peligro	16	34,8	0	0,0	16	34,8
Total	34	73,9	12	26,1	46	100

Signos	No	%	Signos	No	%
Disfunción Renal*	4	8,7	Hipertermia + Palidez	1	2,1
Hiperparasitemia**	3	6,52	Lipotimia	1	2,1
Vómitos +Debilidad	3	6,52	Vómitos+ Hiperpirexia	1	2,1
Vómitos	2	4,35	Diarreas	1	2,1
Hipertermia + esquizontes	2	4,35	Dificultad Respiratoria	1	2,1
Palidez	2	4,35	Esquizontes	1	2,1
Disfunción Cerebral	1	2,1	Esquizontes + Vómitos+ Hipertermia + Delirio	1	2,1
Oliguria	1	2,1	Hiperparasitemia + sangrado Digestivo alto	1	2,1
Hipertermia +Debilidad Extrema	1	2,1	Hiperparasitemia + esquizontes	1	2,1
Hipertermia + Vómitos +Debilidad+ Diarreas	1	2,1	Hipertermia + Ictericia	1	2,1

*Que no recibieron TDL; ** > 50 000 pxmm3

El 65,2 % (30 pacientes) presentaron signos de alarma, incluyendo los doce que habían tenido alguna complicación. Estos estaban caracterizados por cuatro pacientes (8,7%) con una cifra ligeramente elevada de Creatinina, seguido por aquellos con hiperparasitemias. En tres pacientes (6,52%) aparecieron vómitos y debilidad. (Tabla No 10)

La hipertermia acompañada de otras manifestaciones es el signo de alarma más registrado, pues en seis pacientes, ésta formaba parte de su cuadro clínico. Otros fueron, vómitos y presencia de esquizontes en la sangre periférica en cinco casos.

Es importante detectar a tiempo los signos de alarma o la presencia de signos clínicos/ hallazgos parasitológicos que indican riesgo de una complicación, con

vista a valorar el significado de estos y decidir el inicio del tratamiento antimalárico en forma hospitalaria. ^(23-26,32)

De los 46 pacientes, solamente 6 (13,04%), realizaron de manera adecuada la quimioprofilaxis radical al arribo. Cuatro pacientes (8,7%) lo hicieron de forma incompleta sin precisar la causa. Diez y nueve pacientes (41,3%) refirieron antecedente de malaria en su estancia en zona endémica antes de la fecha de arribo en el país.

La relación entre el antecedentes de malaria y no haber realizado la quimioprofilaxis es prevalentemente importante con OR: 11,9 en un IC 95% y con significación estadística con una $p \leq 0,04$. (Tabla No 11) Estos datos demuestran como en otros estudios la potencial reintroducción en nuestro medio, ⁽⁶¹⁾ por el cumplimiento de una quimioprofilaxis incorrecta ⁽⁵⁰⁾ lo que nos obliga a potenciar la importancia del tratamiento quimioprofilaxis radical al arribo

Tabla No 10. Relación entre el antecedente de malaria y el uso de quimioprofilaxis.

Uso Adecuado de quimioprofilaxis	Pacientes expuestos				Total	
	Con historia de malaria anterior		Sin historia de malaria anterior			
	No	%	No	%	No	%
No	19	41,3	21	45,65	40	86,96
Si	0	0,0	6	13,04	6	13,04
Total	19	41,3	27	58,7	46	100

OR: 11,9 IC: 0,62-223,25
 $X^2=4,01$ $p \leq 0,04$

Los casos se diagnosticaron en su mayoría en el mes de Mayo 19,57% (9 casos). Enero Marzo y septiembre con seis casos respectivamente (13,04%). (Tabla No 12)

Se observaron variaciones en el número de pacientes con malaria importada según la época del año, constatando una mayor concentración de casos en los meses de Mayo (19,57 %), y durante los meses de Enero Marzo y Septiembre (13,04 %) respectivamente. Estos datos dependen sobre todo, por coincidir el periodo de arribo con la época de lluvias en muchos países endémicos de malaria, lo que determina una mayor presencia del vector (Anopheles) y por lo tanto mayor probabilidad de infección. (55, 66, 67)

Tabla No 11. Distribución de los pacientes de acuerdo al año y mes de ingreso

Mes	Año		Total	
	2015	2016		
	No	No	No	%
Enero	0	6	6	13,04
Febrero	1	1	2	4,35
Marzo	1	5	6	13,04
Abril	2	1	3	6,52
Mayo	1	8	9	19,57
Junio	0	3	3	6,52
Julio	1	1	2	4,35
Agosto	0	4	4	8,7
Septiembre	1	5	6	13,04
Octubre	0	2	2	4,35
Noviembre	0	0	0	0,0
Diciembre	2	1	3	6,52
Total	9	37	46	100

La respuesta al tratamiento antipalúdico fue buena en el 100% de los casos, solo encontrándose una respuesta demorada o de más de siete días en seis pacientes (13,04%). (Tabla No 13)

El esquema más utilizado fue a base de Quinina combinada en 84,78% (39 pacientes). La Cloroquina fue utilizada sola o en combinación en siete pacientes (15,22). Tabla No 14

Todos los pacientes fueron tratados en función del protocolo establecido por el IPK y sistema de vigilancia epidemiológica para el tratamiento radical curativo de paludismo en el momento del diagnóstico; principalmente la combinación de Quinina+ Doxiciclina o Cloroquinina + Doxiciclina. Se ha observado cambio de Doxiciclina por Tetraciclina o Clindamicina en función de la tolerancia o la no disponibilidad de uno o el otro fármaco. La respuesta terapéutica fue sin resistencia aunque se demoró más de siete días la negativización de la gota gruesa en 13,04% de los casos. La mayoría de los estudios reportan una adecuada respuesta a la combinación a base de Quinina ⁽⁵⁵⁾ y derivados del artemisina. ^(10,17-21)

Tabla No 12. Respuesta al tratamiento antipalúdico

Respuesta al tratamiento		No	%
Adecuada respuesta	Buena	40	86,96
	Demorada	6	13,04
Mala respuesta		0	0,0
Total		46	100

Tabla No 13. Esquemas de tratamiento antipalúdico utilizados

Esquema de tratamiento utilizado	No	%
Cloroquina	4	8,7
Cloroquina + Doxiciclina + Pirimetamina	3	6,52
Quinina + Clindamicina + Pirimetamina	1	2,17
Quinina + Doxiciclina + Pirimetamina	29	63,04
Quinina+Tetraciclina + Pirimetamina	9	19,57
Total	46	100

Tabla No 14. Relación entre la respuesta terapéutica y el esquema de tratamiento

Esquema de tratamiento	Respuesta terapéutica				Total	
	Buena		Demorada			
	No	%	No	%	No	%
Con quinina	34	73,91	5	10,87	39	84,78
Con cloroquina	6	13,04	1	2,17	7	15,22
Total	40	86,96	6	13,04	46	100

OR:1,41 IC: 0,13-14,95
 $\chi^2=0,08$ $p \leq 0,77$

No hubo diferencia significativa entre una buena respuesta al tratamiento y la presencia de quinina en el esquema de tratamiento utilizado ($p \leq 0,71$). Sin embargo existe una prevalencia mayor en ésta asociación con un OR 1,44.(Tabla No 15).

La relación entre la severidad del cuadro clínico y la concentración de parásitos en sangre tiene una diferencia significativa ($p \leq 0,003$), con una mayor prevalencia en los casos en que esta estaba por encima de 50000 parásitos por mm^3 . (Tabla No 16).

Tabla No 15. Relación entre la severidad del cuadro clínico y la concentración de parásitos

Concentración de parásitos por milímetros cúbicos	Severidad del cuadro clínico (presencia de complicaciones)				Total	
	SI		NO			
	No	%	No	%	No	%
> 50000	5	10,87	2	4,35	7	15,22
< 50000	7	15,22	32	69,56	39	84,78
Total	12	26,09	34	73,91	46	100

OR: 9,53 IC: 1,75-51,8
X2: 8,4 p≤0,0037

En la Tabla No 17, se observa, una alta prevalencia (OR: 8,01) de cuadros clínicos más severos, con la presencia de la especie *P falciparum*, dato que coincide con la literatura médica y en el trabajo de Ching-Min W.⁽⁶⁹⁾.

Tabla No 16. Relación entre la severidad del cuadro clínico y la especie de parásitos

Tipo plasmodio	Severidad del cuadro clínico (presencia de complicaciones)				Total	
	SI		NO			
	No	%	No	%	No	%
Falciparum	12	26,09	26	56,52	38	82,61
No falciparum	0	0,0	8	17,39	8	17,39
Total	12	26,09	34	73,91	46	100

OR: 8,01 IC: 0,42-10,93
X2: 2,59 p≤0,10

Tabla No 17. Relacion entre la severidad del cuadro clínico y el supuesto estado inmune de los pacientes

Estado inmune de los pacientes	Severidad del cuadro clínico (presencia de complicaciones)				Total	
	SI		NO			
	No	%	No	%	No	%
No inmune	9	19,56	17	36,96	26	56,52
Semi inmune	3	6,52	17	36,96	20	43,48
Total	12	26,08	34	73,92	46	100

OR: 2,71 IC: 0,67-10,9

X²: 2,05 p≤0,15

Los pacientes supuestamente no inmune tienen mayor posibilidad de presentar cuadros clínicos más severos o complicaciones, para un OR: 2,71. (Tabla No 17).

La serie americana, europea y asiática en varios estudios confirma la tendencia de la severidad de la sintomatología en pacientes viajeros considerados no-inmune con un grado de parasitación alta. En nuestro estudio es a señalar la presencia de complicaciones en el 75 % de los pacientes considerados no-inmune.⁽⁵³⁾

Tabla No 18. Relación entre la severidad del cuadro clínico y el país de procedencia

Continente de procedencia	Severidad del cuadro clínico (presencia de complicaciones)				Total	
	SI		NO			
	No	%	No	%	No	%
Africa	12	26,09	26	56,52	38	82,61
America	0	0,0	8	17,39	8	17,39
Total	12	26,09	34	73,91	46	100

OR: 8,1 IC: 0,42-150

X²: 2,59 p≤0,10

Aun sin diferencias significativas ($p = 0,10$), los pacientes provenientes de países africanos mostraron una mayor prevalencia (OR: 8,1) de presentar cuadros más complicados de la enfermedad. (Tabla No18). Mientras que los provenientes de América no presentaron complicaciones. Esto supuestamente puede estar relacionado por la especie más frecuente encontrada en los países africanos

Nuestro estudio demuestra como en otras publicaciones que la severidad del cuadro clínico depende fundamentalmente de la especie (*P falciparum*) y concentración del parásito, así como del estado inmune de los pacientes. ⁽²³⁻²⁶⁾

Tabla No 19. Relación entre la Respuesta al tratamiento antipalúdico y la concentración de parásitos

Concentración de parásitos por milímetros cúbicos	Respuesta al tratamiento antipalúdico				Total	
	Demorada		Buena			
	No	%	No	%	No	%
> 50000	2	4,35	5	10,87	7	15,22
< 50000	4	8,7	35	76,08	39	84,78
Total	6	13,05	40	86,95	46	100

OR: 3,58

IC: 0,59-21,43

X²: 2,14

$p \leq 0,14$

Tabla No 20. Relación entre la Respuesta al tratamiento antipalúdico y la especie de parásitos

Tipo plasmodio	Respuesta al tratamiento antipalúdico				Total	
	Demorada		Buena			
	No	%	No	%	No	%
Falciparum	5	10,87	33	71,74	38	82,61
No falciparum	1	2,17	7	15,22	8	17,39
Total	6	13,04	40	86,96	46	100

OR: 0,82
X2: 0,03

IC: 0,11-5,89
p≤0,84

Tabla No 21. Relación entre la Respuesta al tratamiento antipalúdico y el supuesto estado inmune de los pacientes

Estado inmune de los pacientes	Respuesta al tratamiento antipalúdico				Total	
	Demorada		Buena			
	No	%	No	%	No	%
No inmune	4	8,7	22	47,8	26	56,5
Semi inmune	2	4,35	18	39,15	20	43,5
Total	6	13,05	40	86,95	46	100

OR: 1,48
X2: 0,21

IC: 0,28-7,81
p≤0,64

Cuando analizamos la relación existente entre la buena respuesta terapéutica con otras variables como la concentración de parásito, la especie, el estado inmune de los pacientes y el país de procedencias, observamos que independientemente de que no hay diferencia significativas ($p > 0,14$), hay una mayor prevalencia de demorada respuesta en aquellos pacientes con infecciones producidas por *P falciparum* y aquellos que provenían de países africanos. (Tablas No 19, 20, 21, 22).

Tabla No 22. Relación entre la Respuesta al tratamiento antipalúdico y el país de procedencia

Continente de procedencia	Respuesta al tratamiento antipalúdico				Total	
	Demorada		Buena		No	%
	No	%	No	%		
Africa	5	10,87	33	71,74	38	82,61
America	1	2,17	7	15,22	8	17,39
Total	6	13,04	40	86,96	46	100

OR: 0,82 IC: 0,11-5,89
 X2: 0,03 p≤0,84

Como es de suponer, la respuesta al tratamiento está en dependencia del estado inmune de los pacientes, con una mejor respuesta en aquellos nativos de áreas endémicas y la resistencia del parásito a los principales esquizonticidas hemáticos. La respuesta demorada estuvo presente en los casos de malaria por *P. falciparum* y los provenientes de África, fenómeno no relacionado con resistencia al parásito. (23-26)

Conclusiones

- Predominaron los pacientes del sexo masculino comprendidos entre las edades de 21 y 50 años de edad con una media de 37 años
- Fue la especie *P falcipaum* y proveniente de países africanos la más frecuente
- Una importante cantidad de pacientes son nativos de áreas endémicas, lo que les otorga cierta inmunidad y por tanto tener una mejor respuesta terapéutica y cuadros clínicos menos severos
- Es significativa la relación existente entre la severidad del cuadro clínico con mayor concentración de parásitos, supuesto estado no inmune de los pacientes, la especie *P falciparum* y la proveniencia de un país del continente africano
- La respuesta al tratamiento es excelente con los esquemas combinados utilizados sobre todo con Quinina. Los pocos casos con respuesta demorada, están asociados a la mayor concentración de parásitos y supuesto estado no inmune de los pacientes
- Fue inadecuado el cumplimiento del tratamiento radical quimioprolifático al arribo al país proveniente de áreas endémicas y muy alarmantemente en aquellos pacientes que han tenido antecedentes de malaria durante su estancia
- El cuadro clínico es el clásicamente descritos caracterizado por fiebre, escalofríos, sudoración, malestar general y decaimiento
- Una proporción de pacientes presentaron complicaciones aunque fueron precedidos de signos de alarmas, los cuales son importantes para poder prevenir futuras complicaciones

Recomendaciones

- Alertar a las autoridades sobre la importancia de este fenómeno y el riesgo de reintroducción
- Prestar la debida atención al riesgo que constituye el cumplimiento inadecuado del tratamiento quimioproláctico radical
- Valorar la importancia que tiene los signos de alarma, en el propósito de evitar complicaciones y muertes en los pacientes

Capítulo VIII. Bibliografía

1-OPS/ OMS. Guía para la atención clínica integral del paciente con malaria. No 256-237, Bogotá: Convenio de Cooperación Técnica con el Ministerio de la Protección Social. 2010.p.7,15,25,43-46

2-OMS. Paludismo. Nota descriptiva Abril de 2016. [Citado 14 Junio 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs094/es/>

3-OMS. Paludismo. (Acceso 14 junio 2016). Disponible en: <http://www.who.int/topics/malaria/es/>

4-OMS. Paludismo: información para viajeros. [Citado 14 Junio 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/travellers/es/>

5-Cox-Singh J. Zoonotic malaria: Plasmodium knowlesi, an emerging pathogen. Infect Dis. 2012; 25:530-536.

6-OMS. Resumen informe mundial sobre el paludismo. 2015. (Acceso 18 Junio 2016). Disponible en :<http://www.who.int/malaria/publications/world-malariareport-2015/report/en/>

7-OPS/OMS. Malaria. Pruebas de diagnóstico. (Acceso 14 junio 2016). Disponible en <http://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/es/>

8-El primer diagnóstico de certeza de paludismo hecho en Cuba. Bol. Epid. Hosp. Doc. "General Calixto García". La Habana. 1986; 1 (1):2.

9-Menéndez Capote RL. Malaria: Comportamiento de un grupo de pacientes no inmunes en un área endémica. Características clínicas, humorales y terapéuticas. Trabajo para la obtención del grado de Especialista en Medicina Interna. HCQ Joaquín Albarrán, Habana, 1983

10 Martinez RR. Conferencia sobre aspectos epidemiológicos y terapéuticos del Paludismo, celebrado el 7 de junio de 1962 en el Colegio médico nacional bajo los auspicios de Consejo Científicos del Minsap. Rev Cub Med.1962; 1(5):1-38

11-OMS-OPS. Informe para la certificación y registro de la erradicación de la Malaria en Cuba. Documento oficial. Washington, DC; 1972.

12-Ginorio Gavito DE, Ortega Medin S, Rojas Rivero L, Marín Castro H, y Téc. Oviedo Delgado A. Control de la calidad del diagnóstico de paludismo en la provincia de Cienfuegos, Cuba. Rev Cub Med Trop. 2004; 56(1):49-53.

13-OMS. Eliminación del paludismo - panorama general. (Acceso el 20 de mayo de 2015). Disponible en: <http://www.who.int/malaria/areas/elimination/overview/es/>

14-Suárez Miranda CJ, Pérez A, Pérez Carreras A, y Fuentes González O. Vigilancia de malaria en viajeros internacionales residentes en Ciudad de La Habana, 2000-2001. Rev Cub Salud Pública [revista en Internet] 2004. [Acceso 20 de junio de 2016]; 30(3). Disponible en:http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol30_3_04/spu04304.htm

15-Rodríguez-Morales AL, Lopez-Zambrano MA, Harter-Griep R, Vilca-Yengle LM, Cárdenas R. Aspectos sociales de la malaria importada en Latinoamérica. Rev. Per. Med. Exp. Salud Pública [revista en Internet] 2008. [acceso 20 de junio de 2016]; 25(2). Disponible en:http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342008000200010&script=sci_arttext

16 Miranda Reyes S, Muñiz Savín Z, Pérez Pérez I, Palú Orozco A, García Vidal A. Acciones para el control de un brote de transmisión local de paludismo introducido en Santiago de Cuba. MEDISAN [revista en Internet].2009. [acceso 20 de junio de 2016]; 13(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192009000300007&nrm=iso

17-Fairhurst RM and Wellem's TE. **Chapter 275 – Genero Plasmodium (malaria).** In: Mandell, Douglas y Bennett eds. Enfermedades Infecciosas. Principios y practica.7 th ed. Barcelona: Elsevier España, S.L; 2012. p. 3431-58

18-. Greenwood B. Malaria mortality and morbidity in Africa. Bull World Health Organ. 1999; 77:617-18.

19- Guyatt HL, Snow RW. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001;95:569-76.

20- Snow RW, Guerra CA, Noor AM. The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria. Nature. 2005;434:214-217.

21- World Health Organization. World Malaria Report. Geneva: World Health Organization; 2008.

22. Trape JF, Pison G, Preziosi MP. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. C R Acad Sci III.1998;321:689-97.

- 23- Philip J. Rosenthal and Moses R. Kanya. Chapter 353 – Malaria. En: Lee Goldman and Andrew I Shafer, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
- 24-Osler W. Chapter 203. Malaria. En: Kasper D, Longo DL, y Jameson JL, Fauci A, Hauser SL and Loscalzo J, eds. Harrison's Principle of Internal Diseases. 18th ed. N York: Mac Graw Hill Medical; 2012.
- 25-Infecciones por protozoos: paludismo. En:Kasper D and Fauci A Eds. Harrison Manual de Medicina. . [CD-ROM]. 6thed. Madrid: Mac Graw Hill Interamericana de España; 2005. p.606-11
- 26-Stauffer W. Malaria . En Frank J. Domino ed. The 5 minute clinic consult 2011. . [CD-ROM]. 19th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer ; 2010.
- 27-Protozoal Infections. Colledge NR, Walker BR, Ralston SH. eds. Davidson's Principles and Practice of Medicine [CD-ROM].21th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2010
- 28- Salvadó E, Pinazo MJ, Muñoz J, Alonso D, Naniche D, Mayor A, Quintó, LI, Gascón J. Presentación clínica y complicaciones de malaria importada por *Plasmodium falciparum* en dos grupos de población: viajeros e inmigrantes. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.2008;26 (5):282-84
- 29-Ferrer Montoya R, Muñoz Licea L, Tamayo Jorge MA. Paludismo en niños. Multimed [revista en Internet] 2010. [Acceso 19 de mayo de 2016]; 14 (4). Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2010/v14-4/10.html>
- 30- World Health Organization (2000). Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000:94 (Suppl. 1): 1-90
- 31-OMS. Guidelines for the treatment of malaria, 2nd edition. Switzerland. 2010. p. 1-207
- 32- Tobón A. Signos de peligro en el paciente con malaria. A Biomédica. 2009; 29:320-9
- 33-Rojas Rivero L. Manual de procedimientos técnicos para el diagnóstico de la Malaria. Habana: Minsap-IPK; junio 2009
- 34-Stephanie M. , Liua Y, Whitesella A, Thwaia KL, Taylor SM, Jankod M, y cols. Malaria surveillance in the Democratic Republic of the Congo: comparison of

microscopy, PCR, and rapid diagnostic test. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016; 85 (1): 16–18

35- Quintana Jardines IK. Malaria: Características generales y situación actual en Cuba y Las Américas. *RTV-Malaria [revista en Internet]* 2001 mayo. (Acceso 15 junio 2016); 6(3).

Disponible en : <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/vigilancia/rtv0301.pdf>

36- De los estados, Servicios de Salud. Norma Oficial Mexicana de emergencia NOM-EM-003-SSA2-2008, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector prefacio. (Acceso 20 junio 2016). Disponible en:

http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5062108&fecha=30/09/2008

37- OMS. Tratamiento del paludismo. (Acceso 20 junio 2016). Disponible en: <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/es/>

38- Muñoz J , Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Perez Arellano JL, y cols. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.2015;33 (6):1-13

39- Nilles E and Arguin PM . Imported malaria: an update. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012. 30 (6): 972–80

40- Jiménez Prieto Y, Mendoza Acosta M, FernándezCárdenasN, Marrero García M. Malaria importada en Villa Clara en los últimos diez años.8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba. (Acceso 20 junio 2016). Disponible en:

http://www.microbio_parasito_sida_med_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/670/0

41-Velasco M, Gascon J, Valls ME, Vilella A, Corachan M. Imported malaria from Senegal: about 17 cases in year 2000. *MedClin (Barc)* 2005 Jan 15;124(1):19-21

42-Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Gete-García L, Prieto-Rios B, Arcos-Pereda P. Paludismo importado en un hospital general de Madrid. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2007; 25:168-71.

43-CDC.GOV.History | CDC Malaria.[sede web].Atlanta: cdc.gov; 2009- [Actualizado a 09/07/2009; acceso el 09/02/2017]. Disponible en : <http://www.cdc.gov/malaria/history/index.htm>

44-Bueno Mari R, JimenezPeydro R. Malaria in Spain: entomological aspects and future outlook. Rev Esp Salud Publica. 2008 Sep-Oct; 82(5):467-79.

45-WHO.INT.Malaria - Publications.[Sede web].Geneve: WHO.INT; 2009- [Actualizada a 10/07/2009; acceso el 09/02/2017]

46-WHO.INT.Malaria Situation in the countries of SEA Region [sede web].Geneve: WHO.INT; 2009-; acceso el 09/02/2017]. Disponible en : <http://www.searo.who.int/en/Section10/Section21/Section1370.htm>

47-Fernandez Maruto JJ.Sanitary and Socio-Economic Results of the Eradication of Malaria in Spain.Rev Sanid Hig Publica (Madr) 1964 Jan-Mar; 38:89-117.

48-Pull Jenings H. Report on a mission carried out in Spain in order to complete the verification of the eradication of malaria. Rev Sanid Hig Publica (Madr) 1965 Jul-Sep; 39(7):368-73.

49-Peña Molina E, Rodríguez Justiz F, Pividal Grana J. Paludismo importado en Cuba: algunas consideraciones sobre su epidemiología, vigilancia y control. Rev Cuba Med Trop.1988;40(2):82-96

50-Ramírez-Olivencia G, Herrera MD, Subiratsb M, de Juanesc JR, Penady JM. Puntea S. Paludismo importado en adultos. Perfil clínico, epidemiológico y analítico. Rev Clin Esp. 2012;212(1):1-9

51-Lorenzo Cáceres, José Rovira, Rolando Torres, Arsenio García, José Calzada, Manuel De La Cruz. Caracterización de la transmisión de la malaria por Plasmodium vivax en la región fronteriza de Chile con Bolivia, Buenos aires, Chile. Revista del Instituto Nacional de Salud. Vol. 32, núm. 4 (2012)11 Chile.

52-K. Pistonea T, Diallo A, Mechain M, Recever C, Maluya D; Epidemiology of imported malaria give support to the hypothesis of long term semi- immunity to malaria, in sub-Saharan African migrants living in Francia, Travel Medicine and Infectious Disease. Jan- Feb 2014; 12(Issue 1): 48-53

53-Charles DM, Hart J, Davis WA, Sullivan E, Dowse GK, Davis TM. Notifications of imported malaria in Western Australia, 1990-2001: incidence, associated factors and chemoprophylaxis. *Med J Aust.* 2005 Feb 21; 182(4):164-67

54-Feng J, Xiao H, Zhang L, Yan H, Feng X, Fang W, Xia Z. The *Plasmodium vivax* in China: decreased in local cases but increased imported cases from Southeast Asia and Africa. *Nature Genetics* [Revista de internet] 2015. (Acceso 27 junio 2016); doi:10.1038/srep_08847) Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep08847>

55-Iborra MA, Garcia E, Garillero B, Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la malaria: Análisis de cohorte de pacientes ingresados en un hospital terciario (1998 -2010). *RevEsp Quimista.* 2013; 26(1)6-11

56-Jelinek T, Schulte C, Behrens R, Grobusch MP, Coulaud JP, Bisoffi Z, et al. Imported *Falciparum* malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 1; 34 (5):572-76.

57-Lopez-Velez R, Viana A, Perez-Casas C, Martin-Aresti J, Turrientes MC, Garcia-Camacho A. Clinic epidemiological study of imported malaria in travellers and immigrants to Madrid. *J Travel Med.* 1999 Jun; 6(2):81-86

58-Bartolome Regue M, Balanzo Fernandez X, Roca Saumell C, FerrerArgeles P, Fernandez Roure JL, Daza Lopez M. Imported paludism: an emerging illness. *Med Clin (Barc)* 2002 Sep 28; 119(10):372-74

59-INE.ES, Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute) [sede web]. Madrid: ine.es; 2009 [Actualizada a 12/07/2009; acceso el 12/07/2009]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&file=pcaxis&path=/t20/p311/a2003>

60-Elliott JH, O'Brien D, Leder K, Kitchener S, Schwartz E, Weld L, et al. Imported *Plasmodium vivax* malaria: demographic and clinical features in nonimmunetravelers. *J TravelMed.* 2004 Jul-Aug; 11(4):213-217

61-Díaz-Menéndez M, Pérez-Molina JA, Serre N, Treviño B, Torrús D, Matarranz M, Martín E, Rojo-Marcos G, Aguilera P, Rico A, Suárez-García I, López-Vélez R. Grupo de trabajo de +Redivi. Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros: resultados de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2012; 30 (9):528-3411

62-Bottieau E, Clerinx J, Van Den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, et al. Imported nonPlasmodium falciparum malaria: a five-year prospective study in a European referral center. *Am J Trop MedHyg.* 2006 Jul;75(1):133-38

63-Fortún J, Álvarez MT, Ballesteros M, Pascual C, Tena D. Leucopenia. In: Rodríguez-García JL, Arévalo J, Azaña JM, Balsa JA, Berbel Á, Contreras JD, et al, editors. *Diagnóstico y Tratamiento Médico.* 1ª ed. Madrid: MARBAN; 2009. p. 1378-1387.

64-Miura T, Kimura M, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, et al. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. *AmJTropMedHyg.* 2005 Sep;73(3):599-603.

65-Lehky Hagen MR, Haley TJ, ChristophHatz FR. Factors influencing the pattern of imported malaria. *JTravel Med.* 2005 Mar-Apr;12(2):72-79

66-Lathia TB, Joshi R. Can haematological parameters discriminate malaria from nonmalarious acute febrile illness in the tropics? *IndianJMedSci.* 2004 Jun;58(6):239-44.

67-Cervera Miguel JI, Navarro Ibanez V, CalabuigMunoz E, PemanGarcia J. Malaria. Analysis of 31 cases (1993-2002). *RevClinEsp* 2004 Jun;204(6):317-19.

68-Fuentes Soriano MI, Ruiz-Giardin JM, Sanz J. Paludismo: undiagnóstico emergente. Estudio descriptivo de 25 casos. *RevClinEsp* 2006; 206:491-4.

69-Ching-Min Wang, Susar C, Hu, Wen- Shin Hung, Hismo- Ling Chang, Ho-Sheng Wue, Kwo-Ling Chen, Kou- Huag Chen, Kow-Tong Chen. The absence of endemic malaria transmission in Taiwan from 2002-2010: the implication of sustained malaria elimination in Taiwan. *Travel Medicine infectiousDisease,* sep-Nov 2016; (5-6):240-46

9.1- Anexo No 1. Planilla de datos

Nombre del paciente: _____ HC _____
 Color piel: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Dirección en Cuba: (u Organismo) _____
 País de nacimiento: _____ País de Procedencia: _____
 Fue de vacaciones: Si ___ No ___
 Fecha de arribo Cuba: _____ Fecha de inicio de los síntomas: _____
 Fecha de Ingreso: _____ Fecha Alta: _____
 Estadía: _____
 Realizó tratamiento radical al arribo: Completo o no _____
 Cuadro clínico principal: _____
 _____ Malaria anterior : _____
 Tuvo complicaciones: _____ Cual? _____
 Tuvo signos de peligro o alarma: _____
 Cual? _____
 Paciente inmune o semiinmune: _____
 Esquema terapéutico realizado: _____
 Resultado Gota gruesa inicial: _____ Negativizó a los
 cuantos días de iniciado tratamiento: _____
 Respuesta al tratamiento: Buena _____ No buena: _____
 Diagnósticos al egreso:

Fue reingresado por recurrencias: _____
 Razones: _____

Resultados de los complementarios:

Análisis	Resultado	Interpretación	Análisis	Resultado	Interpretación
Hb			Glicemia		
Leucograma			Creatinina		
VSG			TGO/P		
Plaquetas			G6p desh		
Glicemia			Rx tórax		
Creatinina			US		

9.1- Anexo No 1. Planilla de datos

Nombre del paciente: _____ HC _____
 Color piel: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Dirección en Cuba: (u Organismo): _____
 País de nacimiento: _____ País de Procedencia: _____
 Fue de vacaciones: Si ___ No ___
 Fecha de arribo Cuba: _____ Fecha de inicio de los síntomas: _____
 Fecha de Ingreso: _____ Fecha Alta: _____
 Estadía: _____
 Realizó tratamiento radical al arribo: Completo o no _____
 Cuadro clínico principal: _____
 _____ Malaria anterior : _____
 Tuvo complicaciones: _____ Cual? _____
 Tuvo signos de peligro o alarma: _____
 Cual? _____
 Paciente inmune o semiinmune: _____
 Esquema terapéutico realizado: _____
 Resultado Gota gruesa inicial: _____ Negativizó a los
 cuantos días de iniciado tratamiento: _____
 Respuesta al tratamiento: Buena _____ No buena: _____
 Diagnósticos al egreso:

Fue reingresado por recurrencias: _____
 Razones: _____

Resultados de los complementarios:

Análisis	Resultado	Interpretación	Análisis	Resultado	Interpretación
Hb			Glicemia		
Leucograma			Creatinina		
VSG			TGO/P		
Plaquetas			G6p desh		
Glicemia			Rx tórax		
Creatinina			US		

Malaria Grave	
Características clínicas	
<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la conciencia o coma irresoluble • Postración, debilidad generalizada de forma que el paciente es incapaz de caminar o de sentarse sin asistencia • Incapacidad de alimentarse • Respiración profunda, dificultad respiratoria (respiración acidótica) • Convulsiones múltiples, más de un episodio en 24 horas • Colapso circulatorio o shock, presión sistólica < 80 mm Hg en adultos y < 50 mm Hg en niños • Edema pulmonar (radiológico) • Sangrado anormal espontáneo • Ictericia clínica con evidencia de otro compromiso de órgano vital 	
Hallazgos de laboratorio	
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinuria • Anemia grave (Hb < 7g/dl) • Hipoglicemia (glucosa en sangre < 60 mg/dl) • Acidosis metabólica (bicarbonato plasmático < 15 mmol/l) • Daño renal (creatinina sérica > 1.5 mg/dL) • Hiperlactatemia (lactato > 5 mmol/l) • Hiperparasitemia ($\geq 100,000$ parásitos /ml) 	

Malaria no complicada
<p>Define como la malaria sintomática sin signos de severidad o evidencia de disfunción de un órgano vital, es decir con síntomas de enfermedad general como fiebre, escalofrío, sudoración, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, rash en la piel, prurito, anorexia.</p>

Signos clínicos de alarma o peligro				
Tipo de alteración	Signos clínicos de alarma o peligro			
Signos neurológicos	Debilidad extrema			
	Alteraciones de la conciencia y psicosis: Delirio, letargia o inconsciencia, trastornos de comportamiento (irritable, agresivo)			
Signos pulmonares	Signos de dificultad respiratoria			
	Taquipnea: frecuencia respiratoria: >24 en mayores de 5 años y adultos			
Variaciones de la Temperatura corporal	Hiperpirexia : T° axilar $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$, T° rectal $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$			
	Hipotermia: T° axilar $\leq 35,5^{\circ}\text{C}$, T° rectal $\leq 36,5^{\circ}\text{C}$			
Transtornos gastrointestinales	Vómito a repetición: 5 o más episodios en las últimas 24 hora			
	Diarrea a repetición: 5 o más episodios en las últimas 24 horas.			
Deshidratación grave	Signos de deshidratación grave			
	Llenado capilar lento: en lecho ungueal: 3 o más segundos			
Signos en piel y mucosas	Sangrado espontáneo: mucosas(boca,encías,nariz), tracto digestivo o piel			
	Palidez intensa: en palmas,conjuntivas o lecho ungueal			
Signos hepáticos y renales	Orina Oscura	Hematuria	Ictericia	hemoglobinuria
Signos parasitológicos	Hiperparasitemia: ≥ 50.000 formas asexuales/l. de <i>P.f</i> o en malaria mixta con <i>P. v</i>			
	Esquizontemia: Presencia de uno o más esquizontes de <i>P. falciparum</i>			
Signos en gestantes	Sangrado vaginal		Dolor abdominal o pélvico	
	El feto no se mueve		Signos de toxemia o preclampsia	
	Signos de parto prematuro			

CURRICULUM VITAE

Dr Yves Mungwahali Kaduli

Rue Bruzon, No. 65, Apartamento 11, Entre-avenues: Ayestaran et Almendares, Plaza, La Habana, Cuba

Téléphone : (+53) 55351213

Email : mykaduli@gmail.com

Résumé: Né à Bukavu au Sud-Kivu, en République Démocratique au Congo le 22-Fevrier-1986, de Parents Congolais BASHIMBE KADULI Moise et BALIAHAMWABO KARHEMERE Christine ; originaire de la Collectivité de Luhwindja, Territoire de Mwenga au Sud-Kivu. République Démocratique du Congo.

Aspirant de Master en Infectiologie et maladies Tropicales.

Docteur en médecine générale, finaliste avec mention **Distinction** a l' Université Evangélique en Afrique, UEA/Panzi-Bukavu en RD CONGO, avec deux ans d'expérience en médecine clinique en tant que médecin stagiaire et médecin en training ; En ce jour Médecin en formation de Master en Infectiologie et Maladies Tropicales a Instituto de Medicina Tropical PEDRO KOURI (IPK- La Habana) de l' Université de Sciences Médicales de La Havane(Universidad de Ciencias Medicas de La Habana, UCMH) ; familier avec la pratique de la médecine tropicale, l'action humanitaire sur terrain, proactif, collaborateur en équipe, prêt a travailler dans un milieu à plusieurs cultures, bonne aptitude linguistique en Français, Espagnol et assez d'Anglais , Swahili et Lingala; bonnes connaissances théoriques et pratiques en Microsoft Windows et Microsoft office(Word, Excel, peu de acces) ; et Internet.

Expérience : Médecin en training Professionnel et Médecin Traitant- Hôpital Général de Référence de KALONGE/Cifunzi en Territoire de KALEHE au SUD KIVU, RD CONGO ; de Décembre 2013 en Juin 2014

- Consultations internes et externes, suivie des hospitalisés en salle des urgences a l'admission et en salle d'Hospitalisations Générales.
- Direction des accouchements, surveillance des accouchées, et prise en charge médicochirurgicales des urgences obstétricales : Césariennes d'indication urgentes absolues ou relatives, assister à une Hystérectomie d'hémostase en urgence ; et suivi des nouveau-nés en unité de néonatalogie. Faire une Myomectomie, assister à une Hystérectomie d'indication Gynécologiques, cas de Prolapsus utérin.
- Assistant des grandes chirurgies digestives telles que une Anastomose termino-terminale post laparotomie exploratrice indiquée pour une occlusion intestinale, une péritonite aigue généralisée post perforation typhique, amibienne, perforation appendiculaire, cas de fistule digestive post traumatique, laparotomie exploratrice indiquée pour une masse abdominale ; et

réalisation de la petite chirurgie : Appendicectomies, Cure d'une Hernie inguinale, cure d'une Hernie inguino-scrotale non étranglée ou engouée, Cure d'Hydrocèle vaginale, Extirpation d'un Polype, d'un Lipome, Traitement orthopédique des fractures fermées et quelques fractures ouvertes avant toutes références si possibles pour une prise en charge adéquate

- Prélèvements biologiques pour examens spécifiques, cas de Ponction Lombar
- Faire les tours de salle régulièrement 4 jours sur 7 chaque semaine
- Assurance des gardes

Médecin stagiaire – Hôpital Général de Référence de PANZI/BUKAVU au Sud Kivu, RD Congo. Du 9 Octobre 2012 au 30 Septembre 2013.

Secrétaire exécutif et Président de la Commission VIH/SIDA et PALUDISME du CENTRE DE RECHERCHE DES ETUDIANTS EN MEDECINE, de l'Université Evangélique en Afrique, CREM-UEA/Panzi, de Février 2011 en Octobre 2012.

- Planification et coordination des activités de la promotion de santé à la faculté de Médecine à l'Université Evangélique en Afrique.
- Organiser les sensibilisations sur le dépistage volontaire et les moyens de lutte contre le VIH
- Faire régulièrement des exposés sur les pathologies infectieuses les plus courantes en milieu tropical,
- Organiser en collaborations avec le Collège des étudiants, PROVIC, HALT/SIDA, Search for Common ground, les conférences, débats et questions réponses, avec prix aux lauréats
- Sensibilisation de filles et femmes sur le dépistage volontaire de cancer du col ou de lésions précancéreuses du Néo du Col

Formations et séminaires :

- Juin 2016 : Participation dans un atelier national de capacitation sur le renforcement de Diagnostic de Vibrio Cholerae et autres entérobactéries
- Mars 2016 : Participation dans le IXe colloque Intégratoire sur HISTARMED (Histoire – Art-Médecine) et présentation d'un travail en équipe sur Oratoria y Medicina : Armas en defensa de la mujer Congolese.
Participation dans un cours de HISTARMED : una Mirada a la cultura Africana, caso de Mozambique

- Juin à Aout 2015, familiarisation et pratique linguistique Médicale aux Unités de soins Intensifs (Unidad de Terapia Intensiva) de l'Hôpital d'Enseignement Médico-chirurgical Dr Salvador Allende. Havane / Cuba
- En Mai 2015, Participation dans l'Événement HISTARMED : Historia , Arte y Medicina. Organisé par le Centre de Conventions Académiques de l'Université de Sciences Médicales de La Havane (Centro de Convenciones academicas de la Universidad de Ciencias Medicas de La Habana) en collaboration avec le Département de Méthodologie et la langue Espagnole à Cojimar / Habana del Est, La Habana, Cuba
- En Octobre 2012, Participation aux journées médicales organisées par FONDATION STEPHEN LEWIS/Hôpital de PANZI sur : Le VIH/SIDA, Généralités et mesures de Prise en charge ; Les accidents d'expositions liés au sang et autres liquides biologiques.
- En Janvier 2012, Participation dans une Formation organisée par PROVIC sur la sensibilisation de Pairs Educateurs en rapports avec le VIH/Sida.

Etudes faites :

- Année en cours, depuis Septembre 2015, Master d'Infectiologie et Maladies Tropicales à Instituto de Medicina Tropical PEDRO KOURI (IPK), à La Havane, Cuba
- Certificat de la langue Espagnole, à l'Universidad de Ciencia Medicas de La Habana, UCMH, Centro de Convenciones Academicas, Cojimar, Habana del Est, La Habana, Cuba en Juin 2015
- Diplôme de Docteur en Médecine Générale avec une mention **DISTINCTION**, promotion 2012-2013, Université Evangélique en Afrique à BUKAVU/RDC ; et Lauréat de la Faculté de Médecine de l'année 2013
- Diplôme de Graduat en Sciences Biomédicales, avec une mention **SATISFACTION**, promotion 2008-2009, Université Evangélique en Afrique à BUKAVU/RDC
- Diplôme d'Etat A2 en Filière de Science, Option : Biochimie avec une mention SATISFACTION, promotion 2005, à l'Ecole Secondaire de l'Association des Parents Adventistes de Gitwe, ESAPAG/Gitwe au RWANDA.

Autres :

Représentant et point focal à la Havane/ Cuba de l'asbl DEPHAKI ONG(Développement Pharmaceutique ya Kongo Inchi) basée à Kinshasa, sise sur 59, Av des Pharmaciens, Q/Ndolo, C/ Barumbu, Kinshasa.

Président de La Communauté des Etudiants Résident au Cuba, CERC, et attaché de cette dernière à l'ambassade de la RDC à la Havane au Cuba.

Référence :

- Dr Picasso MUSUZA MUKOME(Superviseur) Médecin Chef de Zone Rurale de KALONGE, au Sud Kivu, en RDC
Tel : +243 99 37 03 710
- Dr ITEKE FEFE (encadreur) Anesthésiste-Réanimateur de l'Hôpital Général de Référence de PANZI, Sud Kivu en RDC. Tel : +243 81 01 87 052
- Dr Nereyda Cantelar de Francisco, PhD, Vice Directrice Académique de IPK, +5372020430 jusque 40, ciipk@ipk.sld.cu

Déclaration : Je déclare que les informations fournies dans le présent document sont dignes de confiance et peuvent être vérifiées.

Fait à La Havane, ce 06 Mai, 2017

Dr Yves Mungwahali Kaduli