

**FACTORES DE ASOCIACION RELACIONADOS CON EL INGRESO A
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE MALARIA EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

TRABAJO PRESENTADO PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICINA INTERNA Y
DE NEUMOLOGIA EN HOSPITAL MILITAR CENTRAL

Dr. WILSON ARMANDO BAUTISTA MOLANO
RESIDENTE II NIVEL MEDICINA INTERNA

Dra. SANDRA LILIANA PARRA CUBIDES
RESIDENTE II NIVEL MEDICINA INTERNA

Dr. ALIRIO RODRIGO BASTIDAS GOYES
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
RESIDENTE DE NEUMOLOGIA

TUTOR

Dr. HENRY OLIVEROS RODRIGUEZ MD MSc.
DIVISION DE EDUCACION MÉDICA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
BOGOTÁ, D.C.

2008

FACTORES DE ASOCIACION RELACIONADOS CON EL INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MALARIA EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

*Wilson A Bautista Molano¹, Sandra L Parra Cubides², Alirio R. Bastidas Goyes³, Henry Oliveros⁴
Residentes II año Medicina Interna. Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central^{1,2}, Médico Internista Residente de Neumología II año Hospital Militar Central³, Médico Anestesiólogo Epidemiólogo Hospital Militar Central⁴*

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de asociación clínicos y paraclínicos de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes con diagnóstico de Malaria que ingresaron al Hospital Militar Central durante el periodo comprendido entre el primero de enero de 2002 al 31 de enero de 2008.

Metodología: Se llevo a cabo un Estudio Observacional Analítico de Cohorte Retrospectiva. La población estudio fueron pacientes con diagnóstico exclusivo de Malaria hospitalizados en la institución. Se calculó el tamaño de muestra utilizando el programa TAMAMU ® registrado en estudios de cohorte para estimación de proporción y una vez obtenido por aleatorización los números de historia se consultaron en el servicio de Estadística y Archivo para la recolección de información. Se revisaron 298 historias clínicas de las cuales 278 cumplían los criterios de inclusión. El análisis de la información se realizó con el programa SPSS 13.0 para Windows.

Resultados: De 278 pacientes hospitalizados en el Hospital Militar Central en el periodo de estudio, 22 ingresaron a UCI correspondiendo a 7,91% de la muestra. Dentro del análisis, las variables que se asociaron con ingreso a UCI fueron: disnea ($P < 0,001$), uso de antimaláricos previos al ingreso al hospital ($P = 0,001$), parasitemia mayores de 50.000 ($P = 0,001$), utilización de antibióticos ($P=0,001$), plaquetas 83.000 ($P = 0,01$), hemoglobina de 11,5 ($P=0,01$), bilirrubina 6,7 ($P=0,03$), Edad ($P=0,04$) y presencia de hepatomegalia ($P=0,05$).

Conclusiones: La presencia de disnea, anemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, parasitemia mayor de 50.000, la administración de antimaláricos y antibióticos previos se relacionaron con el ingreso a UCI en los pacientes con diagnóstico de Malaria. Sin embargo la anemia fue menor a la reportada en otras series y el compromiso renal y neurológico fue infrecuente en nuestra población.

Palabras clave: Malaria, Unidad de Cuidado Intensivo, Disnea.

ASSOCIATED FACTORS RELATED TO ADMISSION OF PATIENTS WITH DIAGNOSE MALARIA TO THE INTENSIVE CARE UNIT OF THE MILITARY CENTRAL HOSPITAL

Wilson A Bautista Molano¹, Sandra L Parra Cubides², Alirio R. Bastidas Goyes³, Henry Oliveros⁴ Internal Medicine Residents II year. Nueva Granada Military University. Military Central Hospital ^{1,2} Medical Internist Resident of Neumology II year Military Central Hospital ³, Medical Anesthesiologist Epidemiologist Military Central Hospital ⁴

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical and paraclinical associated factors with the admission to the Intensive Care Unit (ICU) in patient with diagnose Malaria admitted in the Military Central Hospital during the period comprised between January first of 2002 and January 31 of 2008.

Methodology: An Analytic Observational Study of Retrospective Cohort was carried out. The studied population where patients with an exclusive diagnose of Malaria hospitalized in the institution. Size sample was calculated using the program TAMAMU ® registered in cohort studies to estimate proportions and once the history numbers where obtained by aleatorization they were consulted in the Statistic and File service for the gathering of information. 298 clinical histories were consulted of which 278 fulfilled the inclusion criteria. The analysis of the information was made with the SPSS 13.0 program for Windows.

Results: Of the 278 patients hospitalized in the Military Central Hospital during the study period, 22 were admitted to ICU corresponding to 7,91% of the sample. In the analysis, the variables associated with admission to ICU were: dyspnea ($P < 0,001$), use of antimalarics previous to the hospital admission ($P = 0,001$), parasitemia greater than 50.000 ($P = 0,001$), use of antibiotics ($P=0,001$), platelet count of 83.000 ($P = 0,01$), hemoglobin of 11,5 ($P=0,01$), bilirubin 6,7 ($P=0,03$), age ($P=0,04$) and presence of hepatomegaly ($P=0,05$).

Conclusions: The presence of dyspnea, anemia, hyperbilirrubinemia, trombocytopenia, parasitemia greater than 50.000, previous administration of antimalarics and antibiotics were related with the admission to ICU in patients with diagnose Malaria. However the level of anemia was less than the reported in other series and the renal and neurological involvement was infrequent in our population.

Key Words: Malaria, Intensive Care Unit, Dyspnea.

INTRODUCCION

La malaria constituye uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo (1, 2). Se estima que el total de casos clínicos podría alcanzar unos 300 a 500 millones al año, 90% de los cuales ocurren en África Tropical. Del resto, más de dos terceras partes se concentran en India, Brasil, Sri Lanka, Afganistán, Vietnam y Colombia, en orden decreciente (5, 36).

Malaria severa, frecuentemente secundaria a infecciones por *Plasmodium Falciparum*, está asociada a múltiples complicaciones y es bien conocido que la presencia de múltiples complicaciones aumenta la mortalidad. La Organización Mundial de la Salud enumera y publica una lista de complicaciones dentro de las Guías de Tratamiento de Malaria; pero sin embargo la importancia de cada complicación por sí misma no ha sido determinada (5, 12).

Diversos estudios clínicos han determinado que la presencia de Malaria severa en pacientes embarazadas es catastrófica; de igual forma se ha reportado la presencia de dificultad respiratoria como un indicador de mal pronóstico en niños Africanos (40). Sin embargo hasta el momento, no se han diseñado ni validado escalas de pronóstico en pacientes adultos con diagnóstico de malaria severa.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud para Malaria complicada no se cumplen en su totalidad para el ingreso de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se ha visto que los pacientes que ingresan con bajas parasitemias sin alteraciones paraclínicas significativas en valores de bilirrubinas, transaminasas, creatinina, hemograma o pruebas de coagulación, pueden presentar complicaciones asociadas que tiene un gran impacto en la mortalidad.

El curso clínico de la Malaria Severa es variable dependiendo de la presencia de una o varias complicaciones. Por lo tanto, surge la importancia y la necesidad de buscar la asociación de factores pronósticos clínicos y paraclínicos que permitan determinar el resultado de Malaria Complicada, a través de la determinación de escalas de predicción de riesgo que puedan ser validadas y subsecuentemente utilizadas en diferentes áreas geográficas.

En la actualidad existe un amplio conocimiento de las manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y manejo del paludismo. Sin embargo, a pesar de la existencia de criterios definidos para su clasificación en cuanto a gravedad, no existen en nuestro medio estudios que asocien de manera precisa la sintomatología y los hallazgos de laboratorio con el ingreso a la unidad de cuidado intensivo.

En nuestra institución se han desarrollado estudios descriptivos en los cuales se ha intentado asociar cierto grupo de variables con el ingreso a la unidad de cuidado intensivo, no obstante, por el número de pacientes y el tipo de estudio no se han establecido estas relaciones con adecuado poder estadístico (38). Además, las características de los pacientes que llegan a UCI no cumplen en un buen porcentaje los criterios de severidad expuestos por la organización mundial de la salud.

Estudios como el de Mishra y cols, quien diseñó una escala de pronóstico para predecir el resultado de pacientes adultos con Malaria Severa, demostraron la utilidad de la implementación de dichas escalas en la valoración del paciente como indicador pronóstico. Por tal motivo, se desarrolló un estudio de cohorte retrospectiva en la búsqueda de encontrar asociaciones entre hallazgos en la sintomatología clínica, antecedentes, hallazgos físicos, de laboratorio y de tratamiento con el ingreso a UCI.

El presente estudio busca determinar los factores de asociación clínicos y paraclínicos de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con diagnóstico conclusivo de Malaria por Plasmodium Vivax y Falciparum que ingresan al Hospital con el fin de construir un modelo de predicción de riesgo y posteriormente validar dicho modelo.

PACIENTES Y METODOS

Tipo de estudio: Estudio Observacional Analítico de Cohorte Retrospectiva. La población estudio fueron pacientes con Diagnóstico principal y conclusivo al egreso de Malaria usuarios del Sistema de Salud de la Institución durante el periodo comprendido entre enero de 2002 y enero de 2008.

Dentro de los criterios de elegibilidad, específicamente de inclusión fueron: pacientes con Diagnóstico principal y conclusivo al egreso de Malaria, hospitalizados la institución durante el periodo comprendido entre enero de 2002 y enero de 2008. Dentro de los criterios de exclusión se tuvieron en cuenta los antecedentes diagnósticos de Inmunosupresión, alteraciones Hepáticas o Pulmonares previas y el uso de sustancias psicoactivas endovenosas, registrado en la historia clínica.

Para el manejo de datos se consultó en el servicio de Estadística y Archivo, las Historias Clínicas con código CIE-9 y CIE-10 que correspondían a cualquier diagnóstico conclusivo al egreso de Malaria. Se realizó la recolección de variables a medir y se organizó la información en bases de datos, posterior a la aleatorización de las historias clínicas a revisar.

Para el cálculo de Tamaño de Muestra se utilizó el programa TAMAMU ® registrado en estudios de cohortes para estimación de proporción. Se obtuvo registros de ingreso en HOMIC de 406 pacientes durante el periodo

comprendido entre el enero de 2002 y enero de 2008, con una prevalencia esperada de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos de 3%, diferencia máxima de 1%, a dos colas, error tipo 1 estimado del 5% y porcentaje acumulado de error en el diagnóstico y de historias clínicas pérdidas de 10%. Se revisaron 298 historias clínicas aleatorizadas en Excel, de las cuales 278 cumplían los criterios de inclusión. El análisis de la información se realizó con el programa SPSS 13.0 para Windows.

RESULTADOS

En el período comprendido entre enero a junio de 2008 se revisaron 298 historias de pacientes con malaria, de las cuales 278 cumplían los criterios de inclusión para esta investigación y será la muestra de análisis. Se excluyeron 20 historias por tener diagnósticos concomitantes con infección por VIH (5), fiebre tifoidea (3) y hepatitis A (3). No se obtuvieron las historias clínicas de 9 pacientes. El 98% eran hombres y el restante mujeres, con un promedio de edad de 25 años, moda de 23 y mediana de 23.

Dentro de la descripción de los hallazgos clínicos al ingreso, el promedio de duración del cuadro clínico al ingreso a la institución referido por los pacientes fue de 8.5 días, con una mediana de 7 y una moda de 8. El mínimo de días fue 1 y el máximo 60.

La tos fue referida en el 12,2% (34/278) de los pacientes y la disnea en el 6,8% (19/278) de los pacientes. El antecedente de haber padecido malaria en una o más ocasiones fue de 43,1% (120/278).

En los hallazgos físicos, la temperatura fue en promedio 37.4 C con una mínima fue de 36,0 y máxima de 41.8. El 23.7% de los pacientes ingresaron con temperatura mayor de 38,3. El 31,6% de los pacientes (88/278)

presentó hepatomegalia al examen de ingreso, y solo el 1 % (3/278) presentó alteración del estado de consciencia tipo somnolencia.

Dentro de los hallazgos de laboratorio, de los 278 pacientes de la muestra, el paludismo por Plasmodium Vivax fue el más frecuente con el 35,9% (100/278) de los casos, seguido por falciparum con un 33,8% (94/278) y por último el paludismo mixto en 30,3% (84/278) de los casos. El 97,4% (271/278) tenía

recuento parasitario menor de 50.000 formas anulares, el 1,7% (5/278) de 50.000 a 100.000 y el 0,9% (2/278) más de 100.000.

El 62% de los pacientes tenían niveles séricos de transaminasas menores de 5 veces el valor normal, mientras que 33% se encontraban dentro de rangos normales. El 3,9% se encontraban en el rango de 5 a 10 veces su valor normal, y el 0,7% de los pacientes se encontraron mayor a 10 veces su valor.

Tabla No 1. Descripción de hallazgos de laboratorio

	Promedio	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	13.25	13.55	13	5	18
Plaquetas	118.039	89.650	39.000	10.700	684.000
Bilirrubinas	2.27	1.15	1.0	0.14	9.67
Creatinina	1.089	1.0	1.0	0.4	5.2

En cuanto al tratamiento, la administración de antimaláricos previo al ingreso al hospital se encontró en el 28,4% (79/278) de los pacientes, en las primeras 8 horas de ingreso a la institución en el 48,2% (134/278) y posterior a 8 horas de ingreso en el 23,3% (65/278). El uso de antibióticos administrado de manera simultánea se encontró en el 11,8% de los pacientes (33/278).

Descripción de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo

En cuanto a la variable dependiente, de los 278 pacientes del estudio 22 ingresaron a unidad de cuidado intensivo correspondiendo a un 7,91% de la muestra.

Tabla No 2. Características clínicas y paraclínicas de los pacientes que ingresaron a UCI.

Variable	Ingresaron UCI	No Ingresaron UCI	P
Edad (años)	23.23	25.19	0.04
Clínica (días)	7.95	8.55	0.65
Tos	5/22	29/256	0.010
Disnea	8/22	11/256	0.001
Estado Conciencia	2/22	1/256	0.17
Hepatomegalia	13/22	75/256	0.05
Antecedente Malaria	6/22	114/256	0.088
Uso Antimaláricos	15/22	64/256	0.001
Uso Antibióticos	13/22	20/256	0.001
Hemoglobina	11.49	13.42	0.01
Plaquetas	83.077	121.044	0.01
Bilirrubinas	6.7	1.8	0.03
Creatinina	1.63	1.04	0.20
Parasitemia \geq 50.000	4/22	3/256	0.001
P. falciparum	13/22	81/256	0.2
P. vivax	3/22	97/256	0.2

Dentro del análisis las variables que se asociaron a ingreso a la unidad de cuidado intensivo fueron: la presencia de disnea ($P < 0,001$), uso de antimaláricos previos al ingreso al hospital ($P = 0.001$), parasitemias mayores de 50.000 ($P = 0.001$),

utilización de antibióticos concomitante ($P=0.001$), plaquetas de 83.000 ($P = 0.01$), hemoglobina de 11,5 ($P=0.01$), bilirrubina 6,7 ($P=0.03$), Edad ($P=0,04$) y la presencia de hepatomegalia ($P=0.05$).

Tabla No 3. Variables asociadas con el ingreso a UCI.

Variables	Incidencia UCI	IC 95%	RR	IC 95%
Disnea	36.3%	30.8 – 42.1	1,58	1,33-1,82
Uso antimaláricos previos	68.1%	62.4 – 73.3	1,61	1,43-1,78
Parasitemia mayor 50 mil	18.1%	14.0 – 23-0	1,93	1,90-1,96
Admón. antibióticos	59.0%	53.1 – 64-6	1,81	1,72-1,90
Hepatomegalia	59.0%	53.1 – 64.6	1,85	1,79-1,93

DISCUSIÓN

Las características epidemiológicas en los pacientes del estudio en cuanto a edad y género, son las esperadas dada la población de usuarios atendidos en el Hospital, donde la mayoría son sujetos jóvenes de sexo masculino que participan en áreas de conflicto. Es de relevancia mencionar que no se han realizado hasta el momento estudio clínicos en nuestro país que evalúen el perfil de malaria complicada.

En varios estudios descriptivos realizados en el país analizan la validez de los criterios de la OMS para estimar la severidad del cuadro clínico, considerando que estos tienen aplicación en grupos poblaciones con baja endemicidad. Es así como en dos estudios realizados por Tobon et. al, describen los hallazgos clínicos en su población encontrando signos de peligro para las complicaciones en malaria (ictericia, hiperpirexia, taquipnea, disnea y alteraciones neurológicas), las cuales aumentan 3 veces el riesgo de complicaciones (6). Además describen como principales complicaciones en su grupo poblacional (hiperparasitemia, disfunción hepática y síndrome de dificultad respiratoria del adulto) (39).

Cerca de la mitad de los pacientes (43%) ha tenido al menos un antecedente previo de malaria, y si bien, se ha reconocido este hecho como un factor protector por el desarrollo de inmunidad para los casos severos (39), no se encontró diferencia significativa en este trabajo para el ingreso a UCI.

La presencia de disnea, tos, hepatomegalia se encontró en un porcentaje más elevado que en estudios locales previos (38). Por otro lado, las alteraciones neurológicas fueron similares, sin embargo, un grupo mínimo de pacientes presento compromiso neurológico, contrario a lo reportado en otras regiones del país como Antioquia, donde las alteraciones del sistema nervioso se encuentran hasta en un 24% de los pacientes atendidos en hospitales de tercer nivel (6).

La presencia de disnea y hepatomegalia se encontraron asociadas con el ingreso a UCI, la primera relacionada como un criterio de severidad y la segunda no. Sin embargo la presencia de esta última podría relacionarse con el compromiso hepático y su asociación con otros marcadores como bilirrubinas.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio la anemia se relaciono con ingreso a UCI, sin embargo sus niveles no son tan bajos como los reportados por la OMS. El grado de trombocitopenia en 83.000 se relacionó con ingreso a UCI y esta en relación con algunos autores como criterio de severidad. Sin embargo, queda la inquietud si la trombocitopenia tiene la misma significancia clínica si se presenta en falciparum, vivax o mixto (41). La bilirrubina total de 6,7 se relaciono con el ingreso a UCI y guarda relación con los criterios de severidad (6). El nivel de transaminasas y creatinina fueron en general bajos y al parecer por este hecho no se relacionaron con el ingreso a UCI. Los niveles bajos de creatinina pudieran explicarse por medidas de hidratación endovenosa temprana, sin embargo no puede descartarse que el alto porcentaje de Vivax encontrado pueda explicar también este hallazgo.

Es importante resaltar que el tipo de paludismo no se relacionó con el ingreso a UCI encontrándose casos con Vivax sin documentarse en los mismos infección mixta. Hallazgo que difiere en parte a la literatura mundial donde el falciparum es el más relacionado con complicaciones. Si bien, este hallazgo puede estar en relación al sitio de procedencia de los pacientes, es interesante anotar que el Plasmodium Vivax puede llegar a tener marcada importancia clínica en este grupo de pacientes relacionado posiblemente a un compromiso pulmonar (32).

En cuanto al tratamiento se encontró relación con ingreso a UCI con el uso de antimaláricos previos posiblemente a manejo inadecuado, dosis insuficientes, esquemas incompletos o mayor severidad del cuadro clínico. Hallazgos similares se presentaron en otras series de estudio realizadas en el país donde el uso de antimaláricos previos, especialmente cloroquina se relaciono como factor de riesgo para malaria complicada (3). Teniendo en

cuenta lo anterior junto el uso de antibióticos, su relación con el ingreso a UCI podría ser explicada por la impresión de severidad en estos pacientes, ante la sospecha de otros diagnósticos adicionales como neumonía. Sin embargo no se puede descartar presencia de bacteriemias por gram negativos que es lo reportado en series de niños (41).

Es importante mencionar que dentro de los resultados esperábamos encontrar asociación significativa entre el retraso o demora del inicio de la administración de antimaláricos con una mayor severidad clínica de la enfermedad. Dicho hallazgo no se documento en el presente estudio, sin embargo son necesarios estudios adicionales que permitan corroborar dicha hipótesis.

CONCLUSIONES

La presencia de disnea, anemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, parasitemia mayor de 50000, la administración de antiparasitarios y antibióticos previos se relacionaron con el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes con diagnostico de Malaria. Sin embargo la anemia fue menor a la reportada en otras series y el compromiso renal y neurológico es infrecuente en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humana. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB. 2a. ed. 1992: 149-188
2. White N, Breman J. Paludismo y Babesiosis. Harrison Principios de Medicina Interna. Madrid: Editorial Interamericana. 13ª ed. 1994:1029-1040
3. González L, et al. Características clínico-epidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por

- Malaria en Medellín (Colombia). *Acta Med Colomb* 2000;25(4)
4. Osuntokun B. Malaria and the nervous system. *Afr J Med Sci* 1983;12:165-172
 5. Warell D, Molyneux M. Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84(2):1-18
 6. Echeverri M, Tobon A. Características clínicas y de laboratorio de la malaria por *Plasmodium Vivax*, Colombia 2001. *S. Paulo Rev. Inst. Med. Trop* 2003;45(1):29-34
 7. Carmona J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 2(1)
 8. Nadira D. Vivax series: The paroxysm of *Plasmodium Vivax* Malaria. *Trends in Parasitology* 2003;19(4)
 9. Antioquia, dirección seccional de salud. Malaria. *Rev. Epidem* 2000;25:130-131
 10. Blair S, Álvarez G. Relación entre anemia y malaria en una población rural colombiana. *Bol Direcc Malar* 1997;37:7-13
 11. Carlini M, White A. Vivax malaria complicated by adult respiratory distress syndrome. *Clin infect Dis* 1999;28:1182-1183
 12. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(1):1-90.
 13. Hay S, Cox J, et al. Climate change and the resurgence of malaria in the East African highlands. *Nature* 2002; 415:905-909.
 14. Maitlanda K. Malaria. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:389-395
 15. Girón S. Análisis de costo-efectividad de dos intervenciones para el control de la malaria en el área urbana de Buenaventura. Colombia *Biomédica* 2006;26:379-86
 16. Soto J, Toledo J, et al. *Plasmodium vivax* clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:90-3
 17. Carmona J. Malaria por *Plasmodium vivax*: curación del ataque agudo con tres dosis diferentes de primaquina y dosis fija de cloroquina. Antioquia, Colombia, 2003-2004. *Biomédica* 2006;26:353-65
 18. Zambrano P. Informe final de malaria, semanas 1 a 52 Colombia, 2005. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2006;11:49-54
 19. Planche T, Krishna S. The relevance of malaria pathophysiology to strategies of clinical management. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005;18:369-375
 20. Krishna S, Taylor A, et al. Thiamine deficiency and malaria in adults from southeast Asia. *Lancet* 1999;353:546-549
 21. White N, Warrell D, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum. *N Engl J Med* 1983;309:61-66
 22. Stanley J. Travel Related Emergencies - Malaria. *Emerg Med Clin North Am* 1997; 15:113-155.
 23. Greenberg P, Gordeuk V. Major Hematologic Diseases In The Developing World New Aspects Of Diagnosis And Management Of Thalassemia, Malarial Anemia, And Acute Leukemia. *American Society of Hematology. Hematology* 2001:480-489
 24. Atkins M, Kappler K. Interleukin-6 associated anemia: Determination of the underlying mechanism. *Blood* 1995;86:1288-1291
 25. Hunt N, Grau G. Cytokines: accelerators and brakes in the pathogenesis of cerebral malaria. *Trends in Immunology* 2003;24(9)

26. Clark I, Cowden W. Why is the Pathology of Falciparum Worse than that of Vivax Malaria? *Parasitology Today* 1999;15(11)
27. Myoung-Don O, et al. Clinical Features of Vivax Malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2001; 65(2):143-146
28. Tham J. Detection and Species Determination of Malaria Parasites by PCR: Comparison with Microscopy and with ParaSight-F and ICT Malaria Pf Tests in a Clinical Environment. *Journal Of Clinical Microbiology* 1999:1269-1273
29. Hviid L. Clinical disease, immunity and protection against *Plasmodium falciparum* malaria in populations living in endemic areas. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2004:1462-3994
30. Goodman C, Coleman P. Changing the first line drug for malaria treatment: cost-effectiveness analysis with highly uncertain inter-temporal tradeoffs. *Health Econ* 2001;10:731-49
31. Kathryn N. Malaria: review. *CMAJ*. 2004;170
32. Rada R, Cañón V. Características del compromiso pulmonar de la malaria experiencia del hospital militar central. Trabajo de grado. Universidad Militar 2003
33. Pan American Health Organization (PAHO): Malaria in the countries and region of the Americas. Time Series Epidemiological Data from 1998-2004.
34. Ministerio de Salud de Colombia: Guía para la atención Clínica, diagnóstico y tratamiento de Malaria. Santa Fe de Bogotá DC. Dirección General de Promoción y Prevención. 1999.
35. Osorio L, Pérez L, González I: Eficacia de los medicamentos antimaláricos en el Amazonas Colombiano. *Biomédica*. 2007 in press.
36. WHO: Guidelines for the treatment of Malaria. Geneva, World Health Organization, 2006.
37. Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N, International Artemisin Study Group: Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 2004, 363: 9-17
38. Bastidas A, Ortiz C, Rada R, Ballesteros M. Caracterización de pacientes con diagnóstico de malaria atendidos en HOSMIC desde enero 2004 a diciembre de 2005. *Infectio*, Vol. 12, S1, junio 2008; p 119-120.
39. Tobon, CA. Epidemiología de la malaria falciparum complicada: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia. *Rev. Bras Epidemiol* 2006; 9 (3): 283-96.
40. Gerardine, et al. Outcome of life-threatening malaria in African children requiring endotracheal intubation. *Malaria Journal* 2007; 6:51

**FACTORES DE ASOCIACION RELACIONADOS CON EL INGRESO A
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE MALARIA EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

INFORME FINAL

AUTORES

Dr. WILSON ARMANDO BAUTISTA MOLANO
RESIDENTE II NIVEL MEDICINA INTERNA

Dra. SANDRA LILIANA PARRA CUBIDES
RESIDENTE II NIVEL MEDICINA INTERNA

Dr. ALIRIO RODRIGO BASTIDAS GOYES
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
RESIDENTE DE NEUMOLOGIA

TUTOR

Dr. HENRY OLIVEROS RODRIGUEZ MD MSc.
DIVISION DE EDUCACION MÉDICA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO DE INVESTIGACIONES
BOGOTÁ, D.C.
2007

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION
2. JUSTIFICACION
3. MARCO TEORICO
 - 3.1. Epidemiología
 - 3.2. Fisiopatología
 - 3.3. Clínica
 - 3.4. Diagnostico
 - 3.5. Tratamiento
4. FORMULACION DEL PROBLEMA
5. OBJETIVOS
 - 5.1. Objetivos Generales
 - 5.2. Objetivos Especificos
6. METODOLOGIA
 - 6.1. Tipo de estudio
 - 6.2. Población blanco
 - 6.3. Población estudio
 - 6.4. Criterio elegibilidad
 - 6.4.1. Criterios de inclusión
 - 6.4.2. Criterios de exclusión
 - 6.5. Manejo de datos
 - 6.6. Plan de análisis
7. VARIABLES
8. CRONOGRAMA
9. PRESUPUESTOS
 - 9.1. Tablas de presupuesto
10. ASPECTOS ETICOS
11. RESULTADOS.
12. DISCUSION
13. CONCLUSION
14. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCION

El presente proyecto que busca determinar los factores predictores de mortalidad e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con diagnóstico de Malaria por Plasmodium Vivax y Falciparum que ingresan al Hospital Militar Central. Ha sido propuesto por los investigadores principales como Trabajo de Grado de la Especialización en Medicina Interna de la Universidad Militar Nueva Granada para ser desarrollado como Estudio Observacional Analítico de Cohorte Retrospectiva.

El objetivo del proyecto consiste en determinar las variables clínicas asociadas al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes con diagnóstico de Malaria, con el fin de construir un modelo de predicción de riesgo y posteriormente validar dicho modelo.

La malaria constituye uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. Se estima que el total de casos clínicos podría alcanzar unos 300 a 500 millones al año, 90% de los cuales ocurren en África Tropical. Del resto, más de dos terceras partes se concentran en India, Brasil, Sri Lanka, Afganistán, Vietnam y Colombia, en orden decreciente.

Malaria severa, frecuentemente secundaria a infecciones por Plasmodium Falciparum, está asociada a múltiples complicaciones y es bien conocido que la presencia de múltiples complicaciones aumenta la mortalidad. La Organización Mundial de la Salud enumera y publica una lista de complicaciones dentro de las Guías de Tratamiento de Malaria; pero sin embargo la importancia de cada complicación por sí misma no ha sido determinada.

Diversos estudios clínicos han determinado que la presencia de Malaria severa en pacientes embarazadas es catastrófica; de igual forma se ha reportado la presencia de dificultad respiratoria como un indicador de mal pronóstico en niños Africanos. Sin embargo hasta el momento, no se han diseñado ni validado escalas de pronóstico en pacientes adultos con diagnóstico de malaria severa.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud para Malaria complicada no se cumplen en su totalidad para el ingreso de los pacientes en la Unidad de Cuidados

Intensivos. Se ha visto que los pacientes que ingresan con bajas parasitemias sin alteraciones paraclínicas significativas en valores de bilirrubinas, transaminasas, creatinina, hemograma o pruebas de coagulación, pueden presentar complicaciones asociadas que tiene un gran impacto en la mortalidad.

El curso clínico de la Malaria Severa es variable dependiendo de la presencia de una o varias complicaciones. Por lo tanto, surge la importancia y la necesidad de buscar la asociación de factores pronósticos clínicos y paraclínicos que permitan determinar el resultado de Malaria Complicada, a través de la determinación de escalas de predicción de riesgo que puedan ser validadas y subsecuentemente utilizadas en diferentes áreas geográficas.

Debido a la gran diversidad de los escenarios epidemiológicos que se presentan en malaria como la transmisión en áreas urbanas, áreas con transmisión inestable altamente influenciada por fenómenos climáticos, áreas receptoras con brotes esporádicos de malaria introducida y áreas sin transmisión pero con morbilidad y mortalidad en viajeros que se desplazan a zonas endémicas crea la necesidad de conocer las características epidemiológicas de la población que se atiende en un hospital de referencia.

La malaria afecta principalmente las zonas rurales, donde el acceso a métodos diagnósticos es difícil. Por lo tanto, el conocer de forma detallada las características clínicas de los pacientes que proceden de áreas endémicas en Colombia es un método efectivo, rápido y de bajo costo para el control de la enfermedad.

Las regiones con el riesgo más alto de transmisión de la malaria en Colombia son: la costa del Pacífico, Urabá, río Cauca bajo y río Sinú alto; además, los territorios de Orinoquia y Amazonia. En todas estas poblaciones se desarrolla el conflicto armado en Colombia y la exposición de la población militar es importante, por lo cual la incidencia de esta patología en nuestro hospital es alta; al ser este un centro de remisión de todo el país.

2. JUSTIFICACION

Existe un amplio conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, métodos diagnósticos, manejo y los costos que en su atención y prevención se requieren. Sin embargo, a pesar de la existencia de criterios para la clasificación de malaria complicada no existen escalas de medición para determinar cuáles son los factores de riesgo que determinan que un paciente ingrese a unidad de cuidados intensivos o calcular el riesgo de mortalidad derivado de esta etiología de un paciente, según las características de presentación del cuadro clínico para ser valorado al momento de ingreso a la institución.

La presencia de múltiples complicaciones asociadas al diagnóstico de Malaria (cerebral, falla renal, lesión pulmonar aguda, edema pulmonar, hipoglucemia, anemia, hipotensión, ictericia), están relacionadas con un alta tasa de mortalidad.

Los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de Malaria y posteriormente fallecen, no cumplen en su gran mayoría los criterios publicados por la Organización Mundial de la Salud en 1990 acerca de Malaria Severa y Complicada.

Diversos estudios como el de Mishra y cols, quienes diseñaron una escala simple y confiable de pronóstico para predecir el resultado de pacientes adultos con Malaria Severa, demostraron la utilidad de la implementación de dichas escalas en la valoración del paciente como indicador pronóstico.

Por consiguiente, surge la importancia de determinar y posteriormente validar en diferentes áreas geográficas de nuestro país, los factores predictores de mortalidad e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, a través de la determinación de escalas especiales de predicción de riesgo.

3. MARCO TEORICO

3.1. Epidemiología

La malaria hoy en día continúa siendo un importante problema de salud pública en Centro y Suramérica, incluido Colombia, La incidencia reportada al Ministerio de la protección social se ha duplicado en las últimas décadas, pasando de 2,2 casos/1.000 habitantes en 1975 a 4,5casos/1.000 habitantes en el 2005. Es responsable de un gran número de muertes en zonas endémicas y genera grandes costos económicos en su prevención y manejo, son innumerables los estudios y programas encaminados a difundir el conocimiento de su fisiopatología y tratamiento. Sin embargo hay pocos estudios que describan las manifestaciones clínicas en nuestro medio, ni la incidencia real de malaria complicada, a pesar de tener muchas zonas endémicas y donde los pacientes que manejamos ya han recibido múltiples tratamientos.

La malaria es una de las enfermedades infecciosas de más alta prevalencia en el mundo (1.2). El 40% de la población mundial se halla en zona endémica para malaria, estimándose 300 a 500 millones de casos y 1,5 a 2,7 millones de muertes cada año, la mayoría en niños menores de 5 años del África subsahariana (3). La incidencia de malaria varía entre 0,01-16% (4) con una tasa de mortalidad de 30 a 50% (5). Se sabe que los que están a riesgo de morir, están relacionados en principio con las condiciones de pobreza y falta de acceso a la atención sanitaria y factores inherentes al huésped como son niños, mujeres embarazadas y pacientes no inmunizados previamente (soldados recién incorporados; viajeros). Es importante tener en cuenta que los grandes fenómenos climáticos impactan el comportamiento del Anopheles; vector del parásito; esto puede llevar a mayor cantidad de personas en riesgo y mayor probabilidad de complicaciones (6, 13)

La malaria es una enfermedad tropical endémica responsable de uno de los principales problemas de salud pública de Colombia. Entre los factores que mantienen el carácter endémico de esta enfermedad en vastas zonas del país figuran la migración de poblaciones no inmunes a áreas palúdicas; las condiciones socioeconómicas y culturales de los colonos, como el tipo de vivienda; la resistencia a las campañas antimaláricas; las políticas, estrategias y recursos para el control de la enfermedad; el orden público, y la resistencia del vector a los insecticidas. Sin

embargo, uno de los factores que más ha contribuido a mantener esta enfermedad en nuestro medio es que se desconoce el comportamiento biológico de las diferentes especies de *Anopheles*.

El 85% del territorio es apto para la transmisión de paludismo son 866.507 km² en 22 de los 33 departamentos; en esta área —con altura sobre el mar inferior a 1.500-1800 metros, apropiada para la malaria. En Colombia se hallaba, en el 2002, el 51,17% de la población del país, o sea 22.403.000 de personas, de un total de 43.778.000 habitantes. El área de alto riesgo de transmisión es de 462.701 km² y tiene una población de aproximadamente 5 millones de personas; esta zona de alto riesgo está en 168 municipios (de alrededor de 1025 que hay), en los cuales se produce el 90% de los casos que se registran en el país. En el 2002, de los 43,707 millones de habitantes, un total de 22,403 (51,17%) están expuestos: 18,333 millones (41,88%) con bajo riesgo (El índice parasitario anual: IPA < 1 por mil), 1,358 (3,10%) con riesgo moderado (IPA 1-10 por mil) y 2,713 (6,20%) con alto riesgo (IPA > 10 por mil). De los 195.719 casos del 2002, 189.373 se originaron en la población con alto riesgo, 4.966 en la de medio riesgo y 1.380 en la de bajo riesgo. La especie *P. Vivax* es predominante en el país, excepto en la región del Pacífico, donde *P. falciparum* causa el 75% de los casos, entre 4 millones de expuestos, siendo la relación vivax: falciparum de 1:3. *P. Vivax* causa del 54 al 69% de los casos, *P. falciparum* produce del 30 al 45% de los casos y *P. malariae* genera menos del 1% de los eventos (y parece estar en áreas reducidas de la parte media de la costa del Pacífico). *P. ovale* se ha reportado apenas en una ocasión. Se ha informado la presencia de hasta 20% de portadores sanos en algunas comunidades de la costa Pacífica

En Colombia hay brotes de malaria cada 2 a 7 años. La mortalidad ha pasado de alrededor de 25 por cien mil en 1983 a 3 por cien mil en 2000. El índice parasitario anual (IPA) ha estado alrededor de 8 por mil expuestos después de 1 990, valor que es el cuádruple del existente en 1960-1970 La ineficacia del programa es evidente y la tendencia de la enfermedad siempre ha sido creciente en el país, con presencia inclusive en las zonas urbanas de gran tamaño, en las que existe transmisión intensa del paludismo, a pesar de decenios de operar un "programa de control". Además, hay epidemias recientes e intensas hasta en zonas supuestamente bajo control, como el departamento de La Guajira. La más intensa epidemia en la historia conocida de malaria en Colombia ocurrió en 1998, para no dejar dudas sobre el fracaso de los intentos de erradicación o de control: 258.845 casos entre 25.438.801 habitantes expuestos (IPA= 10,2 casos por cada mil habitantes expuestos), con 137.672 eventos

por *P. Vivax*. Los datos, inclusive los recientes, presentan problemas no sólo de subregistro sino de confiabilidad, pues en diferentes fuentes oficiales se presentan distintos datos sobre el número anual de casos; así, por ejemplo, sucede con los casos de 1998, que pueden ser 188.379 o 188.382, datos similares entre sí pero diferentes a los 192.902 informados por el Grupo de Vigilancia en Salud Pública de la Dirección General de Salud Pública, del Ministerio de Salud de Colombia y muy distintos a los 258.845 que recogen Padilla y Piñeros en 2001 y que podría ser la cifra más posible, analizando el comportamiento inmediatamente previo y posterior a 1998. Los casos de 2002 son 137.924 según Castillo y colaboradores o 195.719 según PAHOWHO.

Según el informe de Colombia a la Organización Panamericana de la Salud, en 2002 hubo 195.719 casos de malaria entre 22.403.000 personas expuestas, que corresponden a un IPA ajustado de 8,74 casos por cada mil habitantes expuestos; hubo 89.753 casos por *P. falciparum* o por este y otra especie (malaria mixta), 105.931 casos por *P. Vivax* y 35 casos por *P. malariae*; las muertes fueron 40, el 24% de las 168 muertes en toda América según datos de la PAHO.

3.2. Fisiopatología

Es necesario comprender los mecanismos fisiopatológicos de la malaria pero es de importancia vital entender los procesos que lleva a un paciente a un estado de malaria complicada, pues en dicho momento a pesar de instaurar un tratamiento temprano con antimaláricos la mortalidad sigue siendo inapropiadamente alta y es donde el cuidado y soporte de estos pacientes irá a marcar cambios en la supervivencia. (19)

La hiperlactatemia que se presenta en pacientes con malaria severa se debe básicamente a 2 mecanismos bien establecidos, que son los trastornos de la microcirculación en un paciente con hiperparasitemias y déficit agudo de tiamina que se presenta en pacientes con pobre estado nutricional que entran a una situación de estrés, haciendo que el piruvato se transforme en lactato, ya que esta vitamina es cofactor del complejo piruvato deshidrogenasa (20). La hipoglucemia se presenta en 6-8% de los casos, y se relaciona claramente con el inicio del tratamiento en pacientes que reciben quinina dado por niveles inapropiadamente altos de insulina. (21) La anemia que se presenta en malaria es multifactorial; entre los mecanismo descritos se encuentran la destrucción de glóbulos rojos parasitados y no parasitados, secuestro esplénico, supresión de la médula ósea, diseritropoyesis, producción inadecuada de

eritropoyetina, anomalías nutricionales pre mórbidas como déficit de folatos y hierro e infección bacteriana o parasitaria concomitante. (23) Los tres primeros mecanismos de producción de la anemia, están relacionados directamente con el grado de parasitemia, los otros tienen que ver con el pool de citoquinas que se sintetizan durante la infección aguda, derivadas de la respuesta TH1 donde la síntesis de Interferon gama, Factor de Necrosis Tumoral alpha, Interleuquinas (IL) IL-6, IL-10 afectan negativamente la eritropoyesis y los niveles persistentemente elevados de IL-6 llevan a anemia dilucional (24), lo cual puede explicar la anemia persistente en pacientes que han recibido tratamiento médico. En algunos países de África está indicado, además de iniciar el tratamiento dirigido a soporte se inicia ácido fólico y hierro por la alta prevalencia de déficit de este en la población (24).

La malaria cerebral se presenta por la activación endotelial causada por glóbulos rojos parasitados, a través de activación de integrinas y moléculas de adhesión intercelular. Estas moléculas hacen un efecto de secuestro local de grandes cantidades de glóbulos rojos en la micro circulación, llevando a ruptura de estos especialmente en la fase post-esquizoogonia, multiplicando geoméricamente la cantidad de mediadores pro inflamatorios y mayor expresión de la Oxido nítrico sintasa inducible (ONs), siendo así más que un mecanismo de simple bloqueo de la circulación capilar, lo cual explicaría muchas de las diferencias clínico-patológicas entre la malaria por *P. Vivax* y *P. Falciparum*. El mecanismo descrito conlleva al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), mayor expresión de ICAM-1 y adhesión de leucocitos, monocitos y plaquetas los cuales al ser activados posteriormente perpetúan el daño de la BHE y llevan a alteraciones de la micro circulación cerebral y edema cerebral secundario (25, 26).

El estado inmune con relación a malaria, ha sido motivo de estudios tanto epidemiológicos como moleculares; con el fin de buscar vacunas que permitan la prevención primaria, de suma importancia para la sociedad, empresas petroleras y de exploración. La resistencia a la malaria incrementa con la edad en individuos que viven en áreas endémicas, pudiendo tomar más de una década para lograr la protección completa y la edad tope a la que ésta se alcanza se relaciona con la intensidad de transmisión mosquito-humano, de esta manera se podría soportar la hipótesis de que los antígenos que inducen una respuesta inmune protectora son pobremente inmunogénicos (29). Adicionalmente estos antígenos pueden ser muy polimórficos (varían entre las diferentes cepas de *P. Falciparum*) y variables (cambio con el tiempo en la misma especie) requiriendo la acumulación de memoria

inmunológica de un número grande de diferentes epítopes antigénicos para una protección sustancial (29). Uno de estos antígenos bien estudiados ha sido la PfEMP1 (Proteína 1 de la membrana de eritrocitos infectados por *P. falciparum*) la cual media el fenómeno de formación de rosetas y adhesión a las estructuras micro vasculares; fenómeno fisiopatológico clave en la infección malárica. Así esta proteína está claramente relacionada con protección específica a largo plazo aunque tiene el inconveniente de tener una alta variabilidad en las diferentes cepas del mismo *P. falciparum*.

3.3. Clínica

Las manifestaciones clínicas de la malaria dependen claramente de los mecanismos de interacción del huésped y el parásito, determinado por el estado inmune previo, el tipo de Plasmodium y la parasitemia respectivamente. Algunos autores la dividen de acuerdo a pacientes inmunizados y no inmunizados; determinando en estos primeros más riesgo de complicaciones, manifestaciones clínicas más severas; al contrario de los no inmunizados en quienes las manifestaciones suelen ser sutiles o mínimas. (31)

El cuadro clínico se debe enfocar dentro del síndrome febril del trópico, síndrome febril del viajero. A pesar de que muchos libros describen un síndrome claro, todavía queda un grupo de pacientes que son un reto diagnóstico. Es común que el paciente se ingrese por fiebre de origen desconocido, fiebre tifoidea, fiebre hemorrágica con síndrome renal, infección viral aguda, hepatitis, gastroenteritis aguda, trombocitopenia inmune (27). El tiempo de inicio de síntomas va desde 2 a 65 días; con una media de 12 días (27). Dentro de las características clínicas que se presentan al revisar la literatura se tiene que el 91% de los pacientes tienen la triada fiebre, cefalea y escalofríos, fenómeno denominado el paroxismo malarico, el cual es mediado por la liberación de INF-g por parte del huésped y GPI (Glucosylfosfatidilinositol) por parte del parásito al ser destruido en la micro circulación (8). El vómito se presenta en el 60% de los casos, claramente relacionado con el nivel de deshidratación y con los niveles de parasitemia. En un estudio coreano (27) de 101 pacientes el 68% desarrollaron fiebre terciana en el contexto de malaria por *P. Vivax*, además la cefalea, mialgias, vómito, náuseas se presentaron con 83, 42 y 16% respectivamente. En otros países como Arabia Saudita, Gambia, y Singapur; la hepatomegalia y esplenomegalia se presentan en un 70% de los pacientes (9,10) mientras que para nuestro país estos hallazgos son más relevantes en niños comparados con los adultos (11) El 98% de los

pacientes de las series colombianas están concientes, 2% letárgicos y el 75% tienen temperatura normal al ingreso (22)

Los hallazgos de laboratorio se enfocan hacia el sistema hematológico y hepático principalmente, encontrando trombocitopenia en el 75% de los pacientes (12) y anemia en un 25%. El conteo de leucocitos es normal o bajo, encontrando leucocitosis en menos del 5% de los casos, algunos con pobre pronóstico según algunos autores (12). Las anomalías de las pruebas de función hepática ocurren en el 25%, elevación de la bilirrubina en 30% y elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) 85% de los pacientes. La anomalía de electrolitos más frecuente es la hiponatremia, la elevación de la creatinina y la hipoglicemia se presentan con menos frecuencia y han sido relacionados con los niveles de parasitemia (a mayor número de síntomas mayor probabilidad de parasitemia). (22) Algunos estudios han determinado que los niveles de anticuerpos antiplaquetas se encuentran relacionados con trombocitopenia en malaria por *P. Vivax*, siendo en uno de estos estudio positivos en el 66% de los pacientes (27).

La enfermedad no complicada se presenta en la gran mayoría de los pacientes, sin embargo en algunos casos, el paciente puede estar gravemente enfermo y morir. Estos casos incluyen la falla renal, la malaria cerebral, anemia grave, edema pulmonar entre otras.

Cada vez hay más referencias bibliográficas donde el *P. Vivax* se ha relacionado con complicaciones como hipoglicemia, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y algunos consideran la trombocitopenia (7), que es tal vez uno de los hallazgos más frecuentes pero a pesar de su severidad los pacientes no tienen manifestaciones hemorrágicas; por esto no es globalmente reconocida como criterio de complicación, ni siquiera en las guías que dicta la OMS y solo se debería incluir como signo de alarma (3). En un estudio descriptivo realizado en Turbo (Antioquia) por Echeverry y colaboradores en pacientes con malaria por *P. Vivax*, el 91% de los pacientes cursaron con una enfermedad benigna, el 41% presentaron hipoglicemia y el 8% trombocitopenia (7). En este estudio se concluye que la gran mayoría de los casos de malaria por *P. Vivax* tuvo un curso leve, con resolución completa de los síntomas a los 4 días de iniciado el tratamiento, con hipoglicemia asintomática, de 3971 pacientes que consultaron a Turbo, Antioquia con síndrome febril, 20% resultaron con malaria, 59% *P. Vivax*, 41% *P. falciparum*. (7)

La malaria complicada se presenta en dos espectros diferentes de acuerdo a la edad de presentación, es así como en niños lo más frecuente es la alteración de la conciencia y la anemia severa, mientras que en adultos lo más frecuente es el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM), donde la acidosis metabólica (hiperlactatemia), hipoglicemia, la alteración del estado de conciencia, la desaturación al ingreso y el choque son marcadores tempranos de mal pronóstico. (14)

3.4. Diagnostico

El diagnóstico se hace con la gota gruesa, que es un método relativamente sencillo y rápido, pero para el cual se debe tener experiencia en la detección de las formas sexuadas y asexuadas de los parásitos y en su clasificarlos. Surgen algunos problemas en países de bajos recursos donde el sistema de salud no llega de lleno a la "periferia" y los implementos necesarios se hacen ausentes. En países del África por ejemplo, la OMS recomienda en áreas de alta endemicidad tratar todos los casos de fiebre o con historia de fiebre con antimaláricos de manera empírica, algunas veces resultando en tratamientos innecesarios, toxicidad e incremento de los costos en los servicio de salud (30). Se ha propuesto el test rápido para malaria, el cual detecta los antígenos del parásito en sangre, con una sensibilidad en estudios del 90%; sin embargo esta sensibilidad se pierde con índices bajos de parasitemia y solo detecta especies de *P. falciparum*, por lo cual el gold estándar sigue siendo el examen directo por coloración Giemsa. (28) Otros métodos importantes que cabe mencionar son la reacción en cadena polimerasa (PCR), la extracción en tiempo real de extractos de DNA, detección de pigmento malárico y la citometría de flujo que no tienen utilidad clínica en el momento y solo se usan en estudios experimentales. (28)

3.5. Tratamiento

El tratamiento antimalárico persigue los siguientes objetivos:

- La curación clínica del paciente, es decir la eliminación de los síntomas y signos de la enfermedad, la prevención de las recurrencias y de las complicaciones, mediante la administración oportuna de medicamentos antimaláricos eficaces y seguros. (1,12)

- La curación radical de la infección malárica, o sea la curación clínica más la eliminación de todas las formas del *Plasmodium* en el organismo humano, evitando así las recaídas. (1,12)
- El control de la transmisión de la enfermedad, mediante la curación radical de la infección malárica, evitando así la infección de los vectores. (1,12)
- La curación clínica de la enfermedad en las infecciones por *P. Vivax*, *P. malariae* y cepas de *P. falciparum* sensibles; Los esquizonticidas sanguíneos (cloroquina, amodiaquina, quinina, halofantrina y mefloquina) actúan sobre las formas eritrocíticas. Los gametocitocidas, como la primaquina, actúan sobre las formas sexuadas del parásito, contribuyendo así al control de la transmisión de la enfermedad. (1,12)
- La curación radical de la infección por *P. Vivax*; las drogas antimaláricas pueden actuar en las diferentes etapas del ciclo biológico del *Plasmodium* en el hombre. Los esquizonticidas tisulares, como la primaquina, actúan sobre las formas tisulares hepáticas o hipnozoítos, por lo que se usan para la curación de este tipo de infección. (1,12)

La selección del esquema terapéutico apropiado para obtener el tratamiento eficaz de las infecciones maláricas, de acuerdo con el objetivo que se persiga, debe hacerse con base en los siguientes criterios básicos (1,2, 12):

- Identificación de la especie de *Plasmodium* causante de la infección;
- Evaluación de la densidad parasitaria: número de parásitos por μl / sangre;
- Clasificación del caso como malaria no complicada o complicada, para lo cual se requiere practicar un examen clínico básico;
- Evaluar la tolerancia del paciente al tratamiento por vía oral;
- Obtener información sobre episodios maláricos y tratamientos anteriores;
- Antecedentes de resistencia a medicamentos antimaláricos, que se debe basar en la evidencia de estudios realizados o en el conocimiento de fracasos terapéuticos;
- Nivel de atención de salud donde se diagnostica el caso: todos los casos de malaria no complicada deben ser tratados en instituciones del primer nivel de atención y los casos de malaria grave o complicada deben ser manejados en un nivel de mayor complejidad. (1,2)

4. FORMULACION DEL PROBLEMA

¿En los pacientes con diagnostico conclusivo de Malaria cuales variables clínicas están relacionadas como factores de asociación de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos?

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Determinar los factores de asociación de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes con diagnostico de Malaria que ingresaron al Hospital Militar Central durante el periodo comprendido entre enero de 2002 y enero de 2008.

5.2. Objetivos específicos

1. Determinar cuáles variables clínicas están asociadas al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con diagnostico de Malaria que ingresaron al Hospital Militar Central durante el periodo comprendido entre enero de 2002 y enero de 2008.
2. Establecer la prevalencia de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes con Malaria en el Hospital Militar Central

HIPOTESIS NULA: Las variables clínicas de exposición no se encuentran relacionadas como factor de asociación para el ingreso de pacientes con Malaria a la Unidad de Cuidados Intensivos

HIPOTESIS ALTERNA: Las variables clínicas de exposición se encuentran relacionadas como factores de asociación para el ingreso de pacientes con Malaria a la Unidad de Cuidados Intensivos

6. METODOLOGIA

6.1. Tipo de estudio: Estudio Observacional Analítico de Cohorte Retrospectiva

6.2. Población Blanco: Pacientes con Diagnóstico de Malaria, usuarios del Sistema de Salud de las Fuerzas Militares que ingresaron al Hospital Militar Central.

6.3. Población Estudio: Pacientes con Diagnóstico principal y conclusivo al egreso de Malaria usuarios del Sistema de Salud de las Fuerzas Militares en el Hospital Militar Central durante el periodo comprendido entre enero de 2002 y enero de 2008.

6.4. Criterios de elegibilidad:

6.4.1. Criterios de inclusión:

3. Pacientes con Diagnostico principal y conclusivo al egreso de Malaria, hospitalizados en el Hospital Militar Central durante el periodo comprendido entre enero de 2002 y enero de 2008.

• **6.4.2. Criterios de exclusión:**

- Pacientes con antecedentes diagnósticos de Inmunosupresión, alteraciones Hepáticas o Pulmonares previas y uso de sustancias psicoactivas endovenosas, registrado en la historia clínica.

6.5. Manejo de datos: Se consultara en el servicio de Estadística y Archivo del Hospital Militar Central, las Historias Clínicas con código CIE-9 y CIE-10 que correspondan a cualquier diagnóstico conclusivo al egreso de Malaria. Se realizara la recolección de variables a medir y se organizara la información en bases de datos, posterior a la aleatorizacion de las historias clínicas a revisar.

6.6. Cálculo de Tamaño de Muestra: Se utilizó el programa TAMAMU © registrado en estudios de cohortes para estimación de proporción. Se obtuvieron registros de ingreso en HOMIC de 406 pacientes durante el período comprendido entre el enero de 2002 y enero de 2008, con una prevalencia esperada de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos de 3%, diferencia máxima de 1%, a dos colas, error tipo 1 estimado del 5% y porcentaje acumulado de error en el diagnostico y de historias clínicas pérdidas de 10%. Se revisaran 298 historias clínicas aleatorizadas en Excel.

6.7. Plan de análisis: El análisis de la información se realizara con el programa Epi info 6-04. Con la base de datos obtenida se llevara a cabo un estudio de regresión logística.

7.0. VARIABLES:

Variable dependiente:

- Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos SI ___ NO ___

VARIABLES INDEPENDIENTES:

• Variables de control

1. Edad ___ Años
2. Administración de Antibióticos SI ___ NO ___

• Variables de exposición

- 1) Tiempo de evolución de sintomatología ___ Días
- 2) Estado de conciencia
 - a. Alerta ___
 - b. Somnoliento ___
 - c. Estuporoso ___
 - d. Comatoso ___
- 3) Tos SI ___ NO ___
- 4) Disnea SI ___ NO ___
- 5) Temperatura ___ °C
- 6) Hepatomegalia SI ___ NO ___
- 7) Antecedente de Malaria SI ___ NO ___
- 8) Administración Antimaláricos previos
 - a. Antes ingreso HOMIC ___
 - b. Desde ingreso hasta 8 horas después ___
 - c. Posterior a 8 horas desde el ingreso ___
- 9) Bilirrubinas totales ___ mg/dl
- 10) Plaquetas ___ x mm³
- 11) Hemoglobina ___ g/dl
- 12) Creatinina ___ mg/dl
- 13) Transaminasas
 - a. ≤5 veces ___
 - b. 5 – 10 veces ___
 - c. ≥10 veces ___
- 14) Parasitemia:
 - a. ≤50.000 ___
 - b. 50 – 100.000 ___
 - c. ≥100.000 x mm³ ___
- 15) Tipo de Plasmodium:
 - a. Falciparum ___
 - b. Vivax ___
 - c. Ovale ___
 - d. Mixto ___

7.0. VARIABLES

La definición, operacionalización y tipo de variable utilizada se muestra a continuación:

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable.
Edad	Tiempo cronológico medido en años de una persona		Años	Nominal.
Hepatomegalia	Hallazgo de aumento de borde inferior hepático a la palpación abdominal	Consignación en enfermedad actual de hepatomegalia en la HC de ingreso de MI o Médico general. La no consignación se tomara como ausencia del sintoma.	1: Si hepatomegalia 2: No hepatomegalia.	Dicotómica.
Tos	Expulsión ruda de aire a través de la boca por contracción de músculos torácicos y abdominales ante irritación vías aéreas.	Consignación en la EA o RS de tos en la HC de ingreso por MI o médico general. La no consignación se tomará como ausencia del sintoma.	1: Presencia de tos. 2: Ausencia de tos.	Dicotómica.
Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire o cuando la respiración se vuelve consiente.	Consignación de disnea, falta de aire, ahogo, dificultad para respirar en la historia clínica.	1: Presencia de disnea. 2: Ausencia de disnea.	Dicotómica.
Antecedente de Malaria	Historia de episodios maláricos previos.	Consignación en historia de ingreso presencia o ausencia de episodios maláricos.	1: Con antecedente. 2: Sin antecedente.	Dicotómica.
Temperatura de ingreso	Producción de calor por parte del cuerpo.	Temperatura consignada en la historia clínica de ingreso o hoja de signos vitales.	1: Fiebre: mayor igual a 38,3 grados centígrados. 2: Febrícula: temperatura entre 37,6 y 38,2 grados centígrados. 3: Normal: temperatura entre 36,5 y 37,5 grados centígrados. 4: Hipotermia: temperatura menor igual a 36,4 grados centígrados.	Ordinal.
Reporte de gota gruesa	Resultado gota gruesa sangre al ingreso.	Reporte de resultado de gota gruesa ingreso.	0: Negativa. 1: Positiva Falciparum. 2: Positiva Vivax. 3: Positiva Ovale 4: Positiva Mixto.	Politómica.
Reporte de formas parasitarias	Resultado de formas parasitarias encontradas en sangre.	Resultado de formas parasitarias encontradas en sangre mayores de 50000 o menores de 50000..	0: Mayor de 50.000 1: 50000 – 100.000. 2: Mayor de 100.000.	Nominal.
Hemoglobina ingreso	Examen que evalúa el número de las células sanguíneas y nivel de hemoglobina.	Presencia de reporte o toma de cuadro hemático en la historia clínica.	1: Se tomó. 2: No se tomó.	Dicotómica.
Plaquetas de ingreso	Número de plaquetas en sangre.	Número reportado del recuento de plaquetas en primer cuadro hemático tomado en el hospital.	1: Normal: plaquetas entre 150.000 a 400.000. 2: Trombocitopenia leve: entre 100.000 a 149.999. 3: Trombocitopenia moderada: entre 50.000 y 99.999. 4: Trombocitopenia severa: plaquetas menores iguales a 49.999. 5: Trombocitosis: plaquetas mayores iguales a 400.001	Ordinal.
Reporte de creatinina ingreso	Creatinina medido en sangre	Presencia de resultado de creatinina en HC.	1: se tomó. 2: No se tomó.	Dicotómica
	Resultado AST	Resultado consignado historia	1: Normal: menor igual a	Ordinal.

Reporte AST	medido en sangre	de AST medida en sangre en la primera química sanguínea tomada.	40. 2: Mayor 5 veces valor normal 3: 5 - 10 veces valor normal 4: Mayor a 10 veces valor normal	
Reporte ALT	Resultado ALT medido en sangre	Resultado consignado historia de ALT medida en sangre en la primera química sanguínea tomada.	1: Normal: menor igual a 40. 2: Mayor 5 veces valor normal 3: 5 - 10 veces valor normal 4: Mayor a 10 veces valor normal	Ordinal.
Bilirrubina total de ingreso	Resultado Bilirrubinas medido en sangre	Resultado consignado historia de bilirrubinas medidas en sangre en la primera química sanguínea tomada.	1: Normal: menor igual a 2. 2: Hiperbilirrubinemia: entre 2,1 y 7. 3: Hiperbilirrubinemia severa: mayor igual a 7.1.	Ordinal.
Antibióticos	Medicamento antibiótico.	Reporte administración en historia clínica hoja de enfermería urgencias y hoja de administración medicamentos en la hospitalización endovenosa y VO.	1: administro. 2: No se administro.	Dicotómica.
Ingreso a UCI	Unidad de cuidado intensivo	Ingreso del paciente a la UCI.	1: Requirió UCI. 2: No requirió UCI.	Dicotómica.
Tiempo de evolución de sintomatología	Número de días de evolución del cuadro clínico al momento de consulta.	Consignación de HC en enfermedad actual del tiempo de evolución de la sintomatología.	Número en días	Continua.

8 . CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	DIC 2005	ENE 2006	FEB 2006	MAR 2006	ABR 2006	MAY 2006	JUN 2006	JUL 2006	AGO 2006	SEPT 2006	OCT 2006	NOV 2006	DIC 2006	ENE 2007
Planteamiento de la pregunta de investigación	X													
Planteamiento de la propuesta	X													
Obtención de materiales y recursos	X													
Solicitud de permiso para revisión de historias clínicas en el archivo del Hospital Militar Central	X													
Consulta archivo HOMIC (Tardes disponibles de 2 a 5 p.m)		X	X	X	X	X	X	X	X					
Ingreso información de manera directa a base de datos computarizada (Días de consulta a archivo)		X	X	X	X	X	X	X	X					
Búsqueda Actualizaciones- Bibliografía según información obtenida en el archivo		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Asesoría Médica Epidemiológica Oficina Hospital Militar Central		X						X	X	X	X			
Análisis de datos											X	X		
Presentación de resultados												X		
Consolidación de resultados													X	
Realización de informe final													X	
Presentación de informe final														X

9. PRESUPUESTO

El presupuesto calculado para la generación del proyecto se encuentra desglosado en las siguientes tablas:

9.1. TABLAS DE PRESUPUESTO

Presupuesto global de la propuesta por fuente de financiación

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	2.160.000
EQUIPOS	4.500.000
SOFTWARE	170.000
MATERIALES	210.000
SALIDAS DE CAMPO	0
MATERIAL BIBLIOGRAFICO	800.000
PUBLICACIONES Y PATENTE	0
SERVICIOS TECNICOS	420.000
VIAJES	0
CONSTRUCCIONES	0
MANTENIMIENTO	0
ADMINISTRACION	0
TOTAL	8.260.000

Descripción de los gastos de personal

INVESTIGADOR/ EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	TOTAL
Wilson A. Bautista M. Sandra Parra C.	Residentes de Medicina Interna Primer Nivel	Investigar, analizar, y concluir proyecto	144 horas	2.160.000

Descripción de los equipos y software que se planea adquirir

EQUIPO	JUSTIFICACION	TOTAL
Referente Manager	Referencias y bibliografía	20.000
Epi-info	Organización y obtención datos estadísticos	150.000
TOTAL		170.000

Descripción y cuantificación de los equipos de su uso propio

EQUIPO	VALOR (CONTRAPARTIDA)
Computador	3.000.000
Impresora	1.500.000
TOTAL	4.500.000

Materiales, suministros y bibliografía

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
Hojas (1 resma)	Apuntes salida de campo. Impresión proyecto.	10.000
Esferos	Escribir datos obtenidos en salida de campo. Apuntes.	10.000
Tablas apoyo (3 unidades)	Apuntes	15.000
Tinta de Impresión (1 cartucho)	Impresión Proyecto	35.000
Fotocopias	Instrumento	10.000
Libros	Bibliografía	800.000
Revistas	Bibliografía	100.000
Internet (20 horas)	Bibliografía. Actualización	30.000
TOTAL		1.010.000

Servicios Técnicos

TIPO DE SERVICIO	JUSTIFICACION	VALOR
Personal archivo (12 horas)	Proporcionar Historia Clínicas	60.000
Epidemiólogo (18 horas)	Asesoría	360.000
TOTAL		420.000

10. ASPECTOS ETICOS

Según la resolución 8430 se trata de una investigación de bajo riesgo, donde se utilizarán para la recolección de datos las historias clínicas disponibles en el Hospital Militar Central. No requiere consentimiento informado de acuerdo al diseño del estudio y durante la investigación se mantendrá la confidencialidad de las historias clínicas revisadas.

11. RESULTADOS

En el período comprendido entre enero a junio de 2008 se revisaron 298 historias de pacientes con malaria, de las cuales 278 cumplían los criterios de inclusión para esta investigación y será la muestra de análisis. Se excluyeron 20 historias por tener diagnósticos concomitantes con infección por VIH (5), fiebre tifoidea (3) y hepatitis A (3). No se obtuvieron las historias clínicas de 9 pacientes. El 98% eran hombres y el restante mujeres, con un promedio de edad de 25 años, moda de 23 y mediana de 23.

Dentro de la descripción de los hallazgos clínicos al ingreso, el promedio de duración del cuadro clínico al ingreso a la institución referido por los pacientes fue de 8.5 días, con una mediana de 7 y una moda de 8. El mínimo de días fue 1 y el máximo 60.

La tos fue referida en el 12,2% (34/278) de los pacientes y la disnea en el 6,8% (19/278) de los pacientes. El antecedente de haber padecido malaria en una o más ocasiones fue de 43,1% (120/278).

En los hallazgos físicos, la temperatura fue en promedio 37,4 C con una mínima fue de 36,0 y máxima de 41,8. El 23,7% de los pacientes ingresaron con temperatura mayor de 38,3. El 31,6% de los pacientes (88/278) presentó hepatomegalia al examen de ingreso, y solo el 1 % (3/278) presentó alteración del estado de consciencia tipo somnolencia.

Dentro de los hallazgos de laboratorio, de los 278 pacientes de la muestra, el paludismo por Plasmodium Vivax fue el más frecuente con el 35,9% (100/278) de los casos, seguido por falciparum con un 33,8% (94/278) y por último el paludismo mixto en 30,3% (84/278) de los casos. El 97,4% (271/278) tenía recuento parasitario menor

de 50.000 formas anulares, el 1,7% (5/278) de 50.000 a 100.000 y el 0.9% (2/278) más de 100.000.

El 62% de los pacientes tenían niveles séricos de transaminasas menores de 5 veces el valor normal, mientras que 33% se encontraban dentro de rangos normales. El 3.9% se encontraban en el rango de 5 a 10 veces su valor normal, y el 0.7% de los pacientes se encontraron mayor a 10 veces su valor.

Tabla No 1. Descripción de hallazgos de laboratorio

	Promedio	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	13.25	13.55	13	5	18
Plaquetas	118.039	89.650	39.000	10.700	684.000
Billirrubinas	2.27	1.15	1.0	0.14	9.67
Creatinina	1.089	1.0	1.0	0.4	5.2

En cuanto al tratamiento, la administración de antimaláricos previo al ingreso al hospital se encontró en el 28.4% (79/278) de los pacientes, en las primeras 8 horas de ingreso a la institución en el 48.2% (134/278) y posterior a 8 horas de ingreso en el 23.3% (65/278). El uso de antibióticos administrado de manera simultánea se encontró en el 11.8% de los pacientes (33/278).

Descripción de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo

En cuanto a la variable dependiente, de los 278 pacientes del estudio 22 ingresaron a unidad de cuidado intensivo correspondiendo a un 7,91% de la muestra.

Tabla No 2. Características clínicas y paraclínicas de los pacientes que ingresaron a UCI.

Variable	Ingresaron UCI	No Ingresaron UCI	P
Edad (años)	23.23	25.19	0.04
Clínica (días)	7.95	8.55	0.65
Tos	5/22	29/256	0.010
Disnea	8/22	11/256	0.001
Estado Conciencia	2/22	1/256	0.17
Hepatomegalia	13/22	75/256	0.05
Antecedente Malaria	6/22	114/256	0.088
Uso Antimaláricos	15/22	64/256	0.001
Uso Antibióticos	13/22	20/256	0.001
Hemoglobina	11.49	13.42	0.01
Plaquetas	83.077	121.044	0.01
Bilirrubinas	6.7	1.8	0.03
Creatinina	1.63	1.04	0.20
Parasitemia ≥ 50.000	4/22	3/256	0.001
P. falciparum	13/22	81/256	0.2
P. vivax	3/22	97/256	0.2

Dentro del análisis las variables que se asociaron a ingreso a la unidad de cuidado intensivo fueron: la presencia de disnea ($P < 0,001$), uso de antimaláricos previos al ingreso al hospital ($P = 0.001$), parasitemias mayores de 50.000 ($P = 0.001$), utilización de antibióticos concomitante ($P=0.001$), plaquetas de 83.000 ($P = 0.01$), hemoglobina de 11,5 ($P=0.01$), bilirrubina 6,7 ($P=0.03$), Edad ($P=0,04$) y la presencia de hepatomegalia ($P=0.05$).

Tabla No 3. Variables asociadas con el ingreso a UCI.

Variables	Incidencia UCI	IC 95%	RR	IC 95%
Disnea	36.3%	30.8 – 42.1	1,58	1,33-1,82
Uso antimaláricos previos	68.1%	62.4 – 73.3	1,61	1,43-1,78
Parasitemia mayor 50 mil	18.1%	14.0 – 23-0	1,93	1,90-1,96
Admón. antibióticos	59.0%	53.1 – 64-6	1,81	1,72-1,90
Hepatomegalia	59.0%	53.1 – 64.6	1,85	1,79-1,93

12. DISCUSIÓN

Las características epidemiológicas en los pacientes del estudio en cuanto a edad y género, son las esperadas dada la población de usuarios atendidos en el Hospital, donde la mayoría son sujetos jóvenes de sexo masculino que participan en áreas de conflicto. Es de relevancia mencionar que no se han realizado hasta el momento estudio clínicos en nuestro país que evalúen el perfil de malaria complicada.

En varios estudios descriptivos realizados en el país analizan la validez de los criterios de la OMS para estimar la severidad del cuadro clínico, considerando que estos tienen aplicación en grupos poblaciones con baja endemicidad. Es así como en dos estudios realizados por Tobon et. al, describen los hallazgos clínicos en su población encontrando signos de peligro para las complicaciones en malaria (ictericia, hiperpirexia, taquipnea, disnea y alteraciones neurológicas), las cuales aumentan 3 veces el riesgo de complicaciones (6). Además describen como principales complicaciones en su grupo poblacional (hiperparasitemia, disfunción hepática y síndrome de dificultad respiratoria del adulto) (39).

Cerca de la mitad de los pacientes (43%) ha tenido al menos un antecedente previo de malaria, y si bien, se ha reconocido este hecho como un factor protector por el desarrollo de inmunidad para los casos severos (39), no se encontró diferencia significativa en este trabajo para el ingreso a UCI.

La presencia de disnea, tos, hepatomegalia se encontró en un porcentaje más elevado que en estudios locales previos (38). Por otro lado, las alteraciones neurológicas fueron similares, sin embargo, un grupo mínimo de pacientes presento compromiso neurológico, contrario a lo reportado en otras regiones del país como Antioquia, donde

las alteraciones del sistema nervioso se encuentran hasta en un 24% de los pacientes atendidos en hospitales de tercer nivel (6).

La presencia de disnea y hepatomegalia se encontraron asociadas con el ingreso a UCI, la primera relacionada como un criterio de severidad y la segunda no. Sin embargo la presencia de esta última podría relacionarse con el compromiso hepático y su asociación con otros marcadores como bilirrubinas.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio la anemia se relaciono con ingreso a UCI, sin embargo sus niveles no son tan bajos como los reportados por la OMS. El grado de trombocitopenia en 83.000 se relacionó con ingreso a UCI y esta en relación con algunos autores como criterio de severidad. Sin embargo, queda la inquietud si la trombocitopenia tiene la misma significancia clínica si se presenta en falciparum, vivax o mixto (41). La bilirrubina total de 6,7 se relaciono con el ingreso a UCI y guarda relación con los criterios de severidad (6). El nivel de transaminasas y creatinina fueron en general bajos y al parecer por este hecho no se relacionaron con el ingreso a UCI. Los niveles bajos de creatinina pudieran explicarse por medidas de hidratación endovenosa temprana, sin embargo no puede descartarse que el alto porcentaje de Vivax encontrado pueda explicar también este hallazgo.

Es importante resaltar que el tipo de paludismo no se relacionó con el ingreso a UCI encontrándose casos con Vivax sin documentarse en los mismos infección mixta. Hallazgo que difiere en parte a la literatura mundial donde el falciparum es el más relacionado con complicaciones. Si bien, este hallazgo puede estar en relación al sitio de procedencia de los pacientes, es interesante anotar que el *Plasmodium Vivax* puede llegar a tener marcada importancia clínica en este grupo de pacientes relacionado posiblemente a un compromiso pulmonar (32).

En cuanto al tratamiento se encontró relación con ingreso a UCI con el uso de antimaláricos previos posiblemente a manejo inadecuado, dosis insuficientes, esquemas incompletos o mayor severidad del cuadro clínico. Hallazgos similares se presentaron en otras series de estudio realizadas en el país donde el uso de antimaláricos previos, especialmente cloroquina se relaciono como factor de riesgo para malaria complicada (3). Teniendo en cuenta lo anterior junto el uso de antibióticos, su relación con el ingreso a UCI podría ser explicada por la impresión de severidad en estos pacientes, ante la sospecha de otros diagnósticos adicionales como neumonía. Sin embargo no se puede descartar presencia de bacteriemias por gram negativos que es lo reportado en series de niños (41).

Es importante mencionar que dentro de los resultados esperábamos encontrar asociación significativa entre el retraso o demora del inicio de la administración de antimaláricos con una mayor severidad clínica de la enfermedad. Dicho hallazgo no se documentó en el presente estudio, sin embargo son necesarios estudios adicionales que permitan corroborar dicha hipótesis.

13. CONCLUSIONES

La presencia de disnea, anemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, parasitemia mayor de 50000, la administración de antiparasitarios y antibióticos previos se relacionaron con el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes con diagnostico de Malaria. Sin embargo la anemia fue menor a la reportada en otras series y el compromiso renal y neurológico es infrecuente en nuestra población.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humana. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB. 2a. ed. 1992: 149-188
2. White N, Breman J. Paludismo y babesiosis. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Madrid: Editorial Interamericana. 13ª ed. 1994:1029-1040
3. Gonzalez L, et al. Características clinico-epidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por Malaria en Medellín (Colombia). *Acta Med Colomb* 2000;25(4)
4. Osuntokun B. Malaria and the nervous system. *Afr J Med Sci* 1983;12:165-172
5. Warell D, Molyneux M. Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84(2):1-18
6. Echeverri M, Tobon A. Características clínicas y de laboratorio de la malaria por *Plasmodium vivax*, Colombia 2001. *S. Paulo Rev. Inst. Med. Trop* 2003;45(1):29-34
7. Carmona J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 2(1)
8. Nadira D. Vivax series: The paroxysm of *Plasmodium vivax* Malaria. *Trends in Parasitology* 2003;19(4)
9. Antioquia, dirección seccional de salud. Malaria. *Rev. epidem* 2000;25:130-131
10. Blair S, Álvarez G. Relación entre anemia y malaria en una población rural colombiana. *Bol Direcc Malar* 1997;37:7-13
11. Carlini M, White A. Vivax malaria complicated by adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;28:1182-1183
12. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(1):1-90.
13. Hay S, Cox J, et al. Climate change and the resurgence of malaria in the East African highlands. *Nature* 2002;415:905-909.
14. Maitlanda K. Malaria. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:389-395
15. Girón S. Análisis de costo-efectividad de dos intervenciones para el control de la malaria en el área urbana de Buenaventura. *Colombia Biomédica* 2006;26:379-86
16. Soto J, Toledo J, et al. *Plasmodium vivax* clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:90-3
17. Carmona J. Malaria por *Plasmodium vivax*: curación del ataque agudo con tres dosis diferentes de primaquina y dosis fija de cloroquina. Antioquia, Colombia, 2003-2004. *Biomédica* 2006;26:353-65
18. Zambrano P. Informe final de malaria, semanas 1 a 52 Colombia, 2005. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2006;11:49-54

19. Planche T, Krishna S. The relevance of malaria pathophysiology to strategies of clinical management. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005;18:369–375
20. Krishna S, Taylor A, et al. Thiamine deficiency and malaria in adults from southeast Asia. *Lancet* 1999;353:546–549
21. White N, Warrell D, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum. *N Engl J Med* 1983;309:61–66
22. Stanley J. Travel Related Emergencies – Malaria. *Emerg Med Clin North Am* 1997;15:113-155.
23. Greenberg P, Gordeuk V. Major Hematologic Diseases In The Developing World New Aspects Of Diagnosis And Management Of Thalassemia, Malarial Anemia, And Acute Leukemia. *American Society of Hematology. Hematology* 2001:480-489
24. Atkins M, Kappler K. Interleukin-6 associated anemia: Determination of the underlying mechanism. *Blood* 1995;86:1288-1291
25. Hunt N, Grau G. Cytokines: accelerators and brakes in the pathogenesis of cerebral malaria. *Trends in Immunology* 2003;24(9)
26. Clark I, Cowden W. Why is the Pathology of Falciparum Worse than that of Vivax Malaria?. *Parasitology Today* 1999;15(11)
27. Myoung-Don O, et al. Clinical Features Of Vivax Malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2001; 65(2):143–146
28. Tham J. Detection and Species Determination of Malaria Parasites by PCR: Comparison with Microscopy and with ParaSight-F and ICT Malaria Pf Tests in a Clinical Environment. *Journal Of Clinical Microbiology* 1999:1269–1273
29. Hviid L. Clinical disease, immunity and protection against Plasmodium falciparum malaria in populations living in endemic areas. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2004:1462-3994
30. Goodman C, Coleman P. Changing the first line drug for malaria treatment: cost-effectiveness analysis with highly uncertain inter-temporal tradeoffs. *Health Econ* 2001;10:731–49
31. Kathryn N. Malaria: review. *CMAJ.* 2004;170
32. Rada R, Cañon V. Características del compromiso pulmonar de la malaria experiencia del hospital militar central. Trabajo de grado. Universidad Militar 2003
33. Pan American Health Organization (PAHO): Malaria in the countries and region of the Americas. *Time Series Epidemiological Data from 1998-2004.*
34. Ministerio de Salud de Colombia: Guía para la atención Clínica, diagnóstico y tratamiento de Malaria. Santa Fe de Bogotá DC. Dirección General de Promoción y Prevención. 1999.
35. Osorio L, Pérez L, González I: Eficacia de los medicamentos antimaláricos en el Amazonas Colombiano. *Biomédica.* 2007 in press.

36. WHO: Guidelines for the treatment of Malaria. Geneva, World Health Organization, 2006.

37. Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N, International Artemisin Study Group: Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. Lancet 2004, 363: 9-17