

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

WILSON A. BAUTISTA M., M.D.¹, SANDRA L. PARRA C., M.D.¹,
ALIRIO R. BASTIDAS G., M.D.², HENRY OLIVEROS, M.D.³

¹ Residente Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia. ² Residente de Neumología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia. ³ Anestesiólogo, Epidemiólogo Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia

Resumen

Con el objeto de determinar los factores clínicos y paraclínicos asociados con ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes con diagnóstico de malaria en el Hospital Militar Central de Bogotá, se llevó a cabo un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva, en una población conformada por pacientes con diagnóstico exclusivo de malaria que se hospitalizaron en la institución durante el periodo comprendido entre el primero de enero de 2002 al 31 de enero de 2008. Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó el programa TAMAMU® y de manera aleatoria se seleccionaron 298 historias clínicas, de las cuales sólo 278 cumplieron con los criterios de inclusión. El análisis de la información se realizó con el programa SPSS 13.0 para Windows. De los 278 pacientes tan sólo el 7,91% ingresó a UCI, encontrándose que las variables asociadas al ingreso fueron disnea ($P < 0,001$), parasitemias superiores a $50.000/\mu\text{L}$ ($P = 0,001$), utilización de antibióticos ($P = 0,001$), recuento de plaquetas inferior a $83.000/\text{mm}^3$ ($P = 0,01$) y uso de antimaláricos en las primeras ocho horas de ingreso al hospital ($P = 0,001$). Se concluyó que mientras la presencia de disnea, trombocitopenia y parasitemias superiores $50.000/\mu\text{L}$ se relacionaban con el ingreso a UCI en los pacientes con diagnóstico de malaria, el uso de antimaláricos en las primeras ocho horas es un factor protector y se requiere de futuros estudios clínicos que permitan aclarar el porque de la asociación encontrada con el uso de antibióticos.

Palabras clave: malaria, parasitemia, trombocitopenia

CLINICAL AND PARACLINICAL ASSOCIATED FACTORS RELATED TO THE ADMISSION OF PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF MALARIA TO THE INTENSIVE CARE UNIT OF THE HOSPITAL MILITAR CENTRAL

Abstract

An analytic observational study of retrospective cohorts was carried out during the period comprised between January first 2002 and January 31, 2008 to determine the clinical and paraclinical factors associated with the patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital Militar Central with the diagnosis of malaria. The sample size was calculated using the program TAMAMU® and 298 clinical histories were selected of which 278 fulfilled the inclusion criteria. Of the 278 patients, only 7.91% were admitted to ICU. Variables associated with admission to ICU were dyspnea ($P < 0.001$), parasitemia greater than $50.000/\mu\text{L}$ ($P = 0.001$), use of antibiotics ($P = 0.001$), platelet count of $< 83.000/\text{mm}^3$

* Correspondencia: wbatu@hotmail.com Dirección postal: Tr. 3 No. 49-00 Servicio de Medicina Interna, sexto piso, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia
Recibido: Octubre 30 de 2008. Aceptado: Diciembre 7 de 2008

($P = 0.01$), and use of antimalarics in the first eight hours of admission to the hospital ($P = 0.001$). In conclusion, the presence of dyspnea, trombocytopenia, parasitemia greater than $50.000/\mu\text{L}$ were related with the admission to ICU in patients with the diagnosis of malaria, use of antimalarics in the first eight hours of admission to the hospital is a protector factor but further clinical trials are needed in order to clarify the association with the use of use antibiotics.

Keywords: malaria, parasitemia, trombocytopenia

FATORES DE ASSOCIAÇÃO RELACIONADOS COM O RENDIMENTO À UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVOS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MALÁRIA NO HOSPITAL MILITAR CENTRAL

Resumo

Com o objeto de determinar os fatores clínicos e para clínicos associados com a internação na Unidade de Terapia Intensivos (UTI) em pacientes com diagnóstico de malária no Hospital Militar Central de Bogotá, levou-se a cabo um estudo observacional analítico de corte retrospectivo, numa população conformada por pacientes com diagnóstico exclusivo de malária que se hospitalizaram na instituição durante o período compreendido entre o primeiro de janeiro de 2002 ao 31 de janeiro de 2008. Para calcular o tamanho da mostra se utilizou o programa TAMAMU® e de maneira aleatória se selecionaram 298 histórias clínicas, das quais só 278 cumpriram os critérios de inclusão. A análise da informação se realizou com o programa SPSS 13.0 para Windows. Dos 278 pacientes tão só o 7,91% ingressou a UTI, encontrando-se que as variáveis associadas ao rendimento foram dispnéia ($P < 0,001$), parasitemias superiores a $50.000/\mu\text{L}$ ($P = 0,001$), utilização de antibióticos ($P = 0,001$), recontagem de plaquetas inferior a $83.000/\text{mm}^3$ ($P = 0.01$) e uso de antimaláricos nas primeiras oito horas de rendimento ao hospital ($P = 0,001$). Concluiu-se que enquanto a presença de dispnéia, trombocitopenia e parasitemias superiores $50.000/\mu\text{L}$ se relacionavam com a internação a UTI nos pacientes com diagnóstico de malária, o uso de antimaláricos nas primeiras oito horas é um fator protetor e se requer de futuros estudos clínicos que permitam aclarar o porque da associação encontrada com o uso de antibióticos.

Palavras-chave: malária, parasitemia, trombocitopenia

Introducción

La malaria constituye uno de los mayores problemas de salud en el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo de zonas tropicales de África, Latinoamérica, Asia y Oceanía, que anualmente reportan en conjunto de 300 a 500 millones de casos y de 1,5 a 2,7 millones de muertes (1-3). En países como Estados Unidos y Gran Bretaña, la casi totalidad de casos corresponde a personas que viajan a zonas tropicales (4-6), mientras que en Colombia, por su ubicación geográfica y topografía, se calcula que aproximadamente 24 millones de personas se encuentran en riesgo de adquirir malaria, con un registro anual cercano a los 150.000 casos (7-11).

La definición de malaria complicada no es exacta, conduce a evaluar en el paciente un conjunto de

parámetros clínicos y de laboratorio asociados a un incremento en el riesgo de muerte y en los países que esta enfermedad representa un problema de salud pública, son acogidas las normas y protocolos que la Organización Mundial de la Salud ha estandarizado para su manejo (2,12). Por tratarse de poblaciones mucho más susceptibles a desarrollar las complicaciones que caracterizan la forma grave de la enfermedad, es en niños y en mujeres embarazadas en quienes se observa mayor mortalidad. Dentro de las complicaciones están la postración, alteraciones del estado de alerta, la anemia grave ($\text{Hb} < 5\text{mg/dl}$), falla respiratoria aguda, insuficiencia renal, acidosis metabólica, ictericia, colapso circulatorio e hipoglucemia, entre otras, resaltando que de los cuatro agentes etiológicos de la malaria humana, es a *Plasmodium falciparum* al que se le atribuyen la mayoría de casos complicados. (13) No obstante, en los últimos años se ha venido

evidenciando la capacidad de *Plasmodium vivax* de ocasionar complicaciones, en especial anemia severa e infecciones persistentes, debido esto último a una creciente resistencia a la cloroquina, fenómeno tradicionalmente atribuido a *Plasmodium falciparum* (17), al igual que las manifestaciones neurológicas, para las que también hay reportes que las relacionan con *Plasmodium vivax* (18).

En el Hospital Militar Central, en donde se atienden pacientes de alto riesgo para adquirir malaria, debido a los permanentes desplazamientos que deben realizar los militares a zonas de orden público en las que la infección es endémica, se ha observado una relativa frecuencia de malaria complicada que se debe atender en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), a pesar de ser pacientes que se salen, tanto de los rangos de edad, como de las condiciones que en la literatura se han relacionado con el desarrollo de complicaciones (19). La necesidad de conocer los factores asociados a malaria complicada, que requiere de una monitorización permanente y de cuidados especiales al paciente, condujo a realizar este estudio, con el objetivo de determinar que factores clínicos y paraclínicos estaban asociados con el ingreso a la UCI en pacientes del Hospital Militar Central con diagnóstico conclusivo de malaria, por cualquiera de las cuatro especies que ocasionan malaria a los humanos (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malriae*), incluyendo las formas mixtas de la infección, de tal manera que sirvan como base para un modelo de predicción de riesgo en esta población.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva siendo la población de estudio los pacientes usuarios del Sistema de Salud de las Fuerzas Militares atendidos en el Hospital Militar Central de Bogotá, durante el periodo comprendido entre el primero de enero de 2002 al 31 de enero de 2008, con diagnóstico principal y conclusivo de malaria.

Los criterios de inclusión fueron: edad superior a los quince años al inicio de la enfermedad, diagnóstico confirmado de malaria por gota gruesa positiva (hecho en el sitio de remisión del paciente, o a su ingreso al Hospital Militar Central) y haber permanecido en el hospital durante observación, no menos de 48 horas. Los criterios de exclusión incluyeron: antecedentes diagnósticos de inmunosupresión primaria o adquirida de cualquier tipo,

previas enfermedades hepáticas, pulmonares, gastrointestinales, hematológicas o mentales, uso de sustancias psicoactivas endovenosas y presencia concomitante de alguna otra enfermedad tropical registrada en la historia clínica, o descubierta durante la hospitalización.

Para el manejo de los datos se consultaron en el Servicio de Estadística y Archivo, todas las historias clínicas con código CIE-9 y CIE-10 que correspondían a cualquier diagnóstico de malaria. El programa TAMAMU®, registrado en estudios de cohortes para estimación de proporción, se utilizó para calcular el tamaño de la muestra. Se obtuvieron 406 registros de pacientes que ingresaron al Hospital Militar Central durante el período comprendido entre el primero de enero de 2002 al 31 de enero de 2008 con una prevalencia esperada de ingreso a UCI del 3%, diferencia máxima del 1% a dos colas, error tipo 1 estimado del 5% y porcentaje acumulado de error en el diagnóstico y de historias clínicas perdidas, del 10%.

Luego de seleccionar de manera aleatoria 298 historias clínicas, se encontró que sólo 278 podían conformar la muestra de análisis, por cumplir con los criterios de inclusión propuestos para el estudio. La recolección de las variables se hizo en un formato que incluía edad, sexo, tiempo de evolución de sintomatología, presencia de tos, disnea, hepatomegalia, antecedente de malaria, nivel de temperatura, valores de hemoglobina, plaquetas, creatinina, aspartato amino transferasa, alanino amino transferasa y bilirrubina al ingreso de la institución, uso de antibióticos, especie (s) de *Plasmodium*, recuento parasitario e ingreso o no a UCI. Los datos se organizaron en Excel y el análisis final de la información se realizó con el programa SPSS 13.0 para Windows.

Resultados

De las 298 historias seleccionadas se debieron excluir veinte, por encontrarse diagnóstico concomitante con infección por VIH en cinco de ellas, fiebre tifoidea en tres, hepatitis en tres y pérdida de la historia en nueve casos. Respecto a las variables demográficas, el 98% fueron hombres, con un promedio de edad de 25 años (mediana y moda de 23, con una desviación estándar de 5,9).

Hallazgos clínicos al ingreso

El promedio de duración del cuadro clínico referido por los pacientes al ingreso a la institución fue de 8,5

días (mediana de 7 y una moda de 8). El mínimo de días de sintomatología que se reportó fue de un día y el máximo de 60 días. La tos se refirió en el 12,2% de los pacientes (34/278), la disnea en el 6,8% de ellos (19/278) y el antecedente de haber padecido malaria, en una o en más ocasiones, fue del 43,1% (120/278). En cuanto a los hallazgos físicos, el 23,7% de los pacientes ingresó con temperatura mayor a 38,3°C, siendo 37,4 °C la temperatura promedio, 36,0°C la mínima y 41,8°C la máxima. El 31,6% de los pacientes presentó hepatomegalia al examen de ingreso (88/278) y solo el 1% presentó alteración del estado de conciencia tipo somnolencia (3/278).

Tipo de parásito y recuento parasitario

La infección más frecuente correspondió a *Plasmodium vivax* con un 35,9% de los casos (100/278), seguida de *Plasmodium falciparum* con un 33,8% (94/278) y de infecciones mixtas (*P. vivax* y *falciparum*) con un 30,3% (84/278).

En el 97,4% de los casos se observó un recuento parasitario menor de 50.000 formas anulares por μl

(271/278), en el 1,7% entre de 50.000 a 100.000 formas anulares por μl (5/278) y en el 0,9%, más de 100.000 formas anulares por μl (2/278).

Exámenes paraclínicos

En el 62% de los pacientes se encontraron niveles séricos de aminotransferasas menores de cinco veces el valor normal, en el 33% dentro de los rangos normales, en el 3,9% en un rango de cinco a diez veces su valor normal y sólo en el 0,7% diez veces mayor al valor normal. En la tabla 1 se describen los demás exámenes paraclínicos.

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

TABLA 1. Descripción de hallazgos de laboratorio

	Promedio	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Hemoglobina (mg/dl)	13,25	13,55	13	5	18
Plaquetas (mm3)	118,039	89,65	39.000	10,700	684.000
Bilirrubinas (mg/dl)	2,27	1,15	1,0	0,14	9,67
Creatinina (mg/dl)	1,089	1,0	1,0	0,4	5,2

TABLA 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	0,4
Clínica (días)	7,95	8,55	0,65
Tos	5/22	29/256	0,010
Disnea	8/22	11/256	0,001
Estado de conciencia	2/22	1/256	0,17
Hepatomegalia	13/22	75/256	0,05
Antecedente de malaria	6/22	114/256	0,088
Uso antimaláricos	15/22	64/256	0,001
Uso antibióticos	13/22	20/256	0,001
Hemoglobina (mg/dl)	11,49	13,42	0,01
Plaquetas (mm3)	83,077	121,044	0,01
Bilirrubinas (mg/dl)	6,7	1,8	0,03
Creatinina (mg/dl)	1,63	1,04	0,20
Parasitemia ($\geq 50.000/\mu\text{L}$)	4/22	3/256	0,001
<i>Plasmodium falciparum</i>	13/22	81/256	0,2
<i>Plasmodium vivax</i>	3/22	97/256	0,2
Malaria mixta	6/22	78/256	0,3

Descripción de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo

Respecto a la variable dependiente, de los 278 pacientes estudiados, tan sólo 22 ingresaron a UCI, correspondiendo a un 7,91% de la muestra. Con los datos de la tabla 2 se pueden comparar las características clínicas y paraclínicas de quienes ingresaron a UCI y no lo hicieron.

Las variables que se asociaron con el ingreso a UCI (tabla 3) fueron: disnea ($P < 0,001$), uso de antimaláricos previos al ingreso al hospital ($P = 0,001$), parasitemias mayores de $50.000/\mu\text{L}$ ($P = 0,001$), utilización de antibióticos concomitante ($P = 0,001$), plaquetas de $83.000/\text{mm}^3$ ($P = 0,01$). Si bien los niveles de hemoglobina y bilirrubinas y la presencia de hepatomegalia alcanzaban a tener una p significativa, el intervalo de confianza del riesgo relativo pasaba el 1.

TABLA 3. Variables asociadas con el ingreso a UCI con valor de p , riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%

Variables	P	RR	IC 95%
Disnea	0,001	17,94	3,6-87,4
Uso antimaláricos previos	0,001	0,0758	0,0149-0,383
Parasitemia $\geq 50.000/\mu\text{L}$	0,001	35,8	8,6-147,7
Administración antibióticos	0,001	1,00	1,009-1,004
Plaquetas ($83.000/\text{mm}^3$)	0,01%	3,123	1,21-8,02

Discusión

Las características epidemiológicas encontradas en los pacientes del estudio en cuanto a edad y género fueron las esperadas, con una distribución normal, dada la población de usuarios que se atienden en el Hospital Militar Central, en donde la mayoría son sujetos jóvenes de sexo masculino de las Fuerzas Armadas que participan en áreas de conflicto, características que difieren de las poblaciones más susceptibles de sufrir complicaciones como son los niños y las mujeres embarazadas (17, 20,21).

Con respecto a los estados de inmunidad observados en pacientes de zonas endémicas, como consecuencia de frecuentes episodios de malaria y considerados como protectores para el desarrollo infecciones com-

plicadas (22), para nuestro caso, en el que cerca de la mitad de los pacientes (el 43%) presentaba por lo menos un antecedente previo de infección, no se encontró una diferencia significativa para el ingreso a UCI. La comprensión de este resultado exigiría de estudios más profundos desde el punto de vista inmunogenético, teniendo en cuenta que la respuesta inmune a *Plasmodium* depende de varios factores, dentro de ellos la variabilidad genética del parásito y factores epigenéticos del huésped. Es importante agregar que dentro de los factores protectores para desarrollo de malaria complicada se encuentran las resistencias asociadas a alteraciones genéticas que llevan al desarrollo de anemias o talasemias, como sucede con la hemoglobina S o las deficiencias de glucosa-fosfato-deshidrogenasa, entidades frecuentes en algunas poblaciones africanas y relacionadas a su vez con la no evolución a formas graves de malaria por *Plasmodium falciparum* (23), así como a polimorfismos que alteran los niveles de citoquinas inducidos durante la infección, como son los polimorfismos de ILA-590 C/T que promueven un balance entre las citoquinas INF- α e IL-4, disminuyendo así la respuesta inflamatoria y controlando a su vez las parasitemias, también en infecciones por *P. falciparum*. (24). Igualmente se ha demostrado que dentro de los altos niveles de TNF- α inducidos por el parásito y relacionados con el desarrollo de malaria cerebral, de anemia grave y de acidosis láctica, hay alelos específicos como el TNF-376A y el TNF-308A que incrementan más estas complicaciones (25). Si bien son análisis moleculares que no se realizan en nuestro medio, si pueden proponerse para estudios posteriores, pues ayudarían en la comprensión de la evolución clínica de los pacientes con malaria y a establecer relaciones entre el perfil inmunológico y el tipo de evolución.

De los 22 pacientes que ingresaron a UCI, seis tenían malaria mixta, resultado que contrasta con lo propuesto en investigaciones realizadas en Tailandia en que se consideraba a las infecciones mixtas como protectoras de complicación, pero que coincide con estudios recientes en Nueva Guinea, en los que se demuestran complicaciones para la co-existencia de *P. vivax* y *P. falciparum* sin que con ello se descarte del todo el fenómeno de que una infección asintomática por *P. vivax*, puede aminorar la sintomatología de una infección paralela por *P. falciparum* (26).

Analizando los hallazgos clínicos se encontró que en comparación con estudios locales previos, la disnea,

tos y hepatomegalia, presentaron porcentajes más elevados, posiblemente porque en la serie anterior sólo se estudiaron pacientes de dos años y en nuestro caso de cinco años (27). En cuanto a las alteraciones neurológicas la frecuencia de estas fue baja, contrario a lo reportado en otras regiones del país como Antioquia, en donde las alteraciones del sistema nervioso central se encontraron hasta en un 24% de los pacientes atendidos en hospitales de tercer nivel (28). Puede ser que esta diferencia se deba a que en este estudio, un gran porcentaje de los pacientes estaba infectado por *Plasmodium vivax*, que como ya se sabe, no promueve el secuestro de eritrocitos infectados en la vasculatura cerebral, a diferencia de *Plasmodium falciparum* que si lo hace. Pero este paradigma del aparente comportamiento benigno de *Plasmodium vivax* cada día se controvierte más, siendo varios los estudios en los que se evidencia la evolución de la malaria por *Plasmodium vivax* a formas complicadas de la infección, relacionadas más que todo con anemia grave y también con manifestaciones neurológicas, en un mecanismo diferente al secuestro de eritrocitos y debido posiblemente a causas sistémicas metabólicas (17,26).

La presencia de disnea, encontrada como el único síntoma clínico de asociación con el ingreso a UCI y relacionada a complicaciones como falla respiratoria aguda, coincidió con los hallazgos de otros estudios colombianos (28), resaltándose que dentro de los mecanismos propuestos para la comprensión de la insuficiencia respiratoria observada en infecciones por *P. vivax*, también está la disfunción alveolar, como consecuencia de una alta respuesta inflamatoria de tipo Th1 inducida por el parásito y al subsiguiente secuestro de eritrocitos en la microvasculatura pulmonar, mientras que en estudios africanos se propone que para *P. falciparum* las causas de falla respiratoria se relacionan más con acidosis metabólica, o neumonía concurrente, o con ambas (21,26).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, el grado de trombocitopenia en $83.000/\text{mm}^3$ se relacionó con ingreso a UCI, relación que coincide con los planteamientos de otros autores, para los que también es criterio de gravedad y pronóstico. La trombocitopenia inducida por los parásitos de la malaria es muy común, presentándose bien sea de forma moderada o leve en un porcentaje importante de los casos, siendo varios los mecanismos propuestos para ello, dependiendo de la especie de *Plasmodium* involucrado y de si la enfermedad está o no complicada. Mientras en algunos

estudios un bajo recuento de plaquetas se relaciona altas cargas parasitarias tanto para *P. vivax* como para *P. falciparum*, hay otros es los que este fenómeno no se observa. Igualmente, hay series en las que es más evidente la trombocitopenia atribuida a *P. vivax* que a *P. falciparum*, pero son datos que no permiten llegar a conclusiones definitivas y exigen más estudios, como el mecanismo involucrado y factores secundarios del paciente. Dentro de las posibles causas para la trombocitopenia de la malaria está la esplenomegalia, la fagocitosis, el secuestro esplénico y un posible rol inmunológico, por adhesión de antígenos parasitarios a las plaquetas (29). Para el caso concreto de *P. falciparum*, se ha observado un incremento en la secreción del factor von Willebrand, como consecuencia de la activación endotelial sistémica inducida por el parásito, que promueve la aglutinación plaquetaria y una consecuente disminución de plaquetas circulantes (30). En un estudio reciente, orientado a determinar el efecto del estrés oxidativo en la trombocitopenia por *P. vivax* se pudo establecer que en el suero de pacientes con malaria y trombocitopenia, se detectaban cantidades significativas de intermediarios como el malonaldehído, producto final de la peroxidación lipídica, vs, bajas de glutatión-peroxidasa, en contraste con aquellos que no desarrollaban trombocitopenia, hallazgo que va en la misma dirección de experimentos anteriores, en los que pudo comprobar que bajo la presencia de radicales libre, se incrementaban los procesos de peroxidación de los lípidos plaquetarios, afectándose así la capacidad de agregación y viabilidad, más si se tiene en cuenta que por la delgadez de su membrana, la lisis plaquetaria es inevitable en presencia de radicales libres (31). La recuperación de los niveles plaquetarios es variable, tendiendo la mayoría de veces a ir a la par con la recuperación clínica de la infección, con casos más extremos que requieren hasta más de cuatro semanas (29) Es por ello que se plantea la inquietud de realizar estudios que permitan establecer si la trombocitopenia tiene el mismo significado clínico en las infecciones por *P. falciparum*, por *P. vivax* y en los casos mixtos

La bilirrubina total de 6,7 mg/dl tuvo una p significativa para el ingreso a UCI, guardando relación con los criterios de gravedad y en concordancia con estudios realizados en otros países, en que incluso se pueden presentar en más del 50% de los casos (32) Sin embargo, como el intervalo de confianza del riesgo relativo pasa el 1, se requeriría entonces de una muestra mayor que permitiera una conclusión al respecto. La hemo-

globina en 11,5 mg/dl también tuvo *p* significativa, pero al igual que las bilirrubinas, su intervalo de confianza no permite encontrar diferencias significativas. Los bajos niveles de creatinina se pueden explicar por las medidas tempranas de hidratación endovenosa que se implementan en esta población al ingreso de su atención y la baja frecuencia de pruebas de función renal alteradas, posiblemente al alto porcentaje de *P. vivax* que se encontró. Es importante tener en cuenta que la gama de hallazgos clínicos y paraclínicos relacionados malaria graves no es constante, encontrándose en la literatura estudios que resaltan cambios en el espectro clínico de una zona a otra, e incluso en el mismo lugar a lo largo de los años, como el trabajo de Kochar et al, en el que se observa que mientras la malaria complicada por *Plasmodium falciparum* en una zona del norte la India, mostró en 1994 unos porcentajes del 25,75% para compromiso cerebral vs un 11,47% para ictericia, para el año 2001 la ictericia fue dominante con un 58,85% vs un 10,94% para compromiso cerebral (32).

Se destaca el hecho de que la especie de parásito no se relacionó con el ingreso a UCI, encontrándose casos de infecciones por sólo *P. vivax* que debieron ser ingresados. Este hallazgo contrasta con los tradicionales reportes que relacionan solo a *P. falciparum* con malaria grave y se adhiere a los nuevos que reconocen a *P. vivax* como inductor de complicaciones, aunque son hallazgos que dependen de muchos factores, dentro de ellos el grado de parasitemia y la susceptibilidad inmunológica individual (17,18,25,26). La importancia clínica de *Plasmodium vivax* en estos pacientes se refirió más que todo compromiso pulmonar, coincidiendo con otros estudios nacionales y del exterior (22,26,33,35).

Respecto al tratamiento, en la literatura se ha registrado que el uso de antimaláricos, especialmente cuando se administran dentro de las primeras ocho horas del ingreso al hospital, resulta factor protector de ingreso a UCI, por lo que se recomienda un inicio temprano y completo del esquema, que ayude a evitar complicaciones (1). Esta protección se ve afectada cuando las cepas del parásito desarrollan resistencia, condición tradicionalmente reconocida para *P. falciparum* y últimamente para *P. vivax*, del que cada vez aparecen más reportes de infección complicada, así como de resistencia a la cloroquina y a la sulfadoxina-pirimetamina (17,21). Si bien, de los 22 pacientes que ingresaron a UCI, quince habían recibido esquema

antiparasitario con una *p* significativa, el intervalo de confianza fue menor de uno, sugiriendo así un factor protector. Aunque en estos 22 casos no se encontraron datos que sugirieran resistencia, es una condición que no se puede descartar, porque en la institución ya se han presentado casos aislados de resistencia.

También llama la atención en este aspecto que el uso temprano de antibióticos se relacione con el ingreso a UCI, planteándose así otra confusión, pues los antibióticos se pueden iniciar en pacientes gravemente enfermos ante sospecha de diagnósticos adicionales como neumonía, sin poderse descartar tampoco la necesidad de su uso en casos de bacteremias por gram negativos, como las que se reportan en series de niños con malaria (16).

En conclusión, la presencia de disnea, de parasitemias mayores de 50.000/ μ L, y de trombocitopenia en 83.000/mm³, son condiciones clínicas asociadas al ingreso a UCI, pero se requiere realizar estudios con muestras de mayor tamaño, teniendo en cuenta que como los intervalos de confianza encontrados fueron amplios. Igualmente es necesario diseñar estrategias de estratificación que lleve a intervalos más precisos y que descarten posibles factores de confusión para este caso, como la no relación del inicio tratamiento antimalárico, con protección para ingreso a UCI y el uso de antibióticos.

Referencias

1. World Health Organization (WHO) Guidelines for the treatment of malaria 2006. Homepage on the internet. Available from <http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>
2. 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.
3. Pan American Health Organization (PAHO): Malaria in the countries and region of the Americas. *Time Series Epidemiological Data from 1998-2004*.
4. Rowe AK. The burden of malaria mortality among african children in the year 2000. *Int J Epidemiol* 2006 Jun; 35(3): 691-704.
5. Smith A. Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006. *BMJ* 2008; 4: 337-120.
6. Freedman D. Spectrum of disease and relation of place of exposure among Ill returned traveler. *N Eng J Med* 2006; 354:119-30.
7. Rodríguez A. Situación de la malaria en Colombia. *Memorias, II encuentro de Investigadores de Malaria y otras Enfermedades Tropicales, Rionegro, Antioquia; 1991. p 110.*
8. Osuntokun B. Malaria and the nervous system. *Afr J Med Sci* 1983;12:165-172.

9. González L. Características clínico-epidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por malaria en Medellín (Colombia). *Acta Med Colomb* 2000; 25(4): 34-42.
10. 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.
11. Zambrano P. Informe final de malaria, semanas 1 a 52 Colombia, 2005. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2006;11:49-54.
12. Anstey N, Price R. Improving case definitions for severe malaria. *PLoS Medicine* August 2007 4(8):1291-92.
13. Tedros A. Incidence of malaria among children living near dams in northern Ethiopia: community based incidence survey. *BMJ* 1999; 319: 663-666.
14. Diagne N. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *N Engl J Med* 2000; 343: 598-605.
15. Zuccotti G. Malaria 2007. Progressing research, persisting challenges. *JAMA* 2007; 297 (20): 2285-2286.
16. Gerardine G. Outcome of life-threatening malaria in African children requiring endotracheal intubation. *Malaria Journal* 2007; 6: 51-60.
17. Milner D, Montgomery J, Seydel K, Rogerson S. Severe malaria in children and pregnancy: an update and perspective. *Trends in Parasitology* 2008; 24(12): 590-95.
18. Rogerson S and Carter R. Severe vivax malaria: Newly recognised or rediscovered? *PLoS Medicine* June 2008; 5(6): 875-877.
19. Bastidas A, Ortiz C, Rada R, Ballesteros M. Caracterización de pacientes con diagnóstico de malaria atendidos en HOMIC desde enero 2004 a diciembre de 2005. *Infectio* 2008;12 (1): 119-120.
20. Dondorp A. The Relationship between age and the manifestations of and mortality Associates with severe malaria. *Clin Infect Dis* 2008; 47:151-157.
21. Tjitra E, Anstey N, Sugiarto P, Warikar N, Kenangalem E, Karayana M, et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: A prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Medicine* June 2008; 5(6): 890-898.
22. Tobon, CA. Epidemiología de *Plasmodium falciparum* complicada: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia. *Rev. Bras Epidemiol* 2006; 9 (3): 283-96.
23. Guindo A, Fairhurst R, Doumbo O, Wellem's T, Diallo D. X-linked G6PD deficiency protects hemizygous males but not heterozygous females against severe malaria. *PLoS Medicine* March 2007; 4(3):0516-0522
24. Tangteerawatana P, Pichyangkul S, Hayano M, Kalambaheti T, Looareesuwan S, Troye-Blomberg M, et al. Relative levels of IL-4 and INF- γ in complicated malaria: Association with IL-4 polymorphism and peripheral parasitemia. *Acta Tropica* 2007 101, 258-265
25. Odeh M. The role of tumour necrosis factor- α in the pathogenesis of complicated falciparum malaria. *Cytokine* 2001; 14(1):11-18.
26. Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder J, Alpers M and Muller I. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: A prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Medicine* June 2008; 5(6): 81-88.
27. 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.
28. Taylor WR, Widjaja H, Basri H, Ohrt C, Taufik T, Tjitra E, et al. Changes in the total leukocyte and platelet counts in Papuan and non-Papuan adults from north-east Papua infected with acute *Plasmodium vivax* or uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J.* 2008; 7(1): 259-265.
29. de Mast Q, Groot E, Lenting PJ, de Groot PG, McCall M, Sauerwein RW, et al. Trombocytopenia and release of activated von Willebrand Factor during early *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis.* 2007; 196(4): 622-8.
30. Araujo CF, Lacerda MV, Abdalla DS, Lima ES. The role of platelet and plasma markers of antioxidant status and oxidative stress in thrombocytopenia among patients with vivax malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008; 103(6): 517-21.
31. Kochar DK, Kochar SK, Agrawal RP, Sabir M, Nayak KC, Agrawal TD, et al. The changing spectrum of severe falciparum malaria: a clinical study from Bikaner (northwest India). *J Vector Borne Dis.* 2006; 43(3): 104-8.
32. Rada R, Cañón V. Características del compromiso pulmonar de la malaria experiencia del Hospital Militar Central. Trabajo de grado. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 2003
33. 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.
34. Carlini M, White A. Vivax malaria complicated by adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1182-1183.