

NO SE PRESTA

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

ESCUELA DE POSTGRADO "VICTOR ALZAMORA CASTRO"



EVALUACION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS
Y DE LABORATORIO DE LA MALARIA POR
PLASMODIUM FALCIPARUM EN YURIMAGUAS,
ALTO AMAZONAS, LORETO, PERU

por
TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA

Pedro Esteban Legua Leiva

LIMA - PERU

1996

MIEMBROS DEL JURADO QUE HAN APROBADO LA PRESENTE TESIS:

| | |
|------------------------------|------------|
| DR. HUMBERTO GUERRA ALLISON | PRESIDENTE |
| DR. ALEJANDRO LLANOS CUENTAS | VOCAL |
| DR. JESUS CHIRINOS CACERES | VOCAL |
| DR. CIRO MAGUIÑA VARGAS | SECRETARIO |

ASesor DE LA TRSIS

DR. HUMBERTO ALVAREZ BIANCHI

PROFESOR PRINCIPAL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

AGRADECIMIENTOS:

Al personal del Hospital de Yurimaguas, especialmente al Dr. Manuel Urteaga, a la Sra. Marlonia Rojas, al Sr. Germán Torres y a la Srta. Dolores Del Aguila por su colaboración en la evaluación de los pacientes; a la Sra. Luisa Vázquez por su ayuda en la recolección de los datos; a los miembros del Programa de Control de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas y a los Drs. Luis Tafur y Andrés Alvarez, directores del Hospital de Yurimaguas, quienes autorizaron la realización de este trabajo.

Al Dr. Raúl Cantella por su colaboración en la realización de los análisis bioquímicos y electroforéticos.

A los Drs. Augusto López, Rodolfo Vargas, Miguel Campos, Javier Aramburú y a la Srta. Josefina Pérez por su apoyo en el análisis de la información.

A la Sra. Bertha Suárez por su apoyo en la labor secretarial.

Al Dr. Humberto Alvarez, asesor de esta tesis y a los Drs. Humberto Guerra, Alejandro Llanos, Jesús Chirinos y Ciro Maquifía, miembros del jurado examinador, por sus valiosos aportes a esta tesis.

Al Dr. Manuel Quimper por sus comentarios y sugerencias.

Al Dr. Humberto Guerra por su estímulo constante.

A todos los que contribuyeron a mi formación profesional, en especial al recordado profesor Dr. Hugo Lumbreras, a la Universidad Peruana Cayetano Heredia y al Consejo Británico.

A Red Barnet de Dinamarca y al Dr. Eduardo Falconí, director del proyecto Enfermedad de Hansen en el Perú, quienes me permitieron conocer Yurimaguas y a su gente.

A todas aquellas personas que de una u otra manera contribuyeron a la elaboración de este trabajo.

A la memoria de mi padre, Pedro
A mi madre, Marcela
A mis hermanos
A mi esposa, Rosa y a mis hijos,
Pedro y Rosita
por su amor, apoyo y alegría.

I N D I C E

| | Pág. |
|--------------------------------------|------|
| RESUMEN..... | |
| SUMMARY..... | |
| I. INTRODUCCION..... | 1 |
| - Justificación..... | 5 |
| - Objetivos..... | 7 |
| II. MATERIAL Y METODOS..... | 8 |
| - Area de estudio..... | 8 |
| - Periodo de estudio..... | 9 |
| - Diseño..... | 9 |
| III. RESULTADOS..... | 14 |
| - Características clínicas..... | 14 |
| - Hallazgos de laboratorio..... | 17 |
| - Respuesta terapéutica..... | 19 |
| FIGURAS..... | 20 |
| TABLAS..... | 24 |
| IV. DISCUSION..... | 35 |
| - Características clínicas..... | 35 |
| - Síntomas..... | 40 |
| - Funciones vitales..... | 45 |
| - Signos físicos..... | 47 |
| - Hallazgos de laboratorio..... | 51 |
| - Respuesta terapéutica..... | 63 |
| V. CONCLUSIONES..... | 66 |
| VI. RECOMENDACIONES..... | 68 |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 70 |
| ANEXO..... | |

R E S U M E N

Se estudió las características clínicas, de laboratorio y de respuesta terapéutica de los pacientes con malaria por Plasmodium falciparum en el Hospital de Yurimaguas, provincia de Alto Amazonas en Loreto, Perú.

Se estudió 81 pacientes con un cuadro leve. La tríada clásica de escalofríos intensos, fiebre y sudoración profusa se presentó sólo en 36.8% de los casos con el cuadro diario y únicamente el 3.9% en forma interdiaria ("terciana clásica"). La fiebre fue el síntoma más frecuente y generalmente diario, pero el 30% de los pacientes consultó por otras molestias y el 2.5% negó haber tenido fiebre.

Otros síntomas frecuentes fueron fatiga (93.8%), malestar general (92.4%), cefalea (91.4%), hiporexia (87.7%), mareos (85.2%), lumbalgia (82.7%), insomnio (76.5%) y orina oscura (75.3%). Menos frecuentes pero que pueden traer confusión al diagnóstico fueron dolor abdominal (46.3%), náuseas (40.0%), vómitos (31.3%), diarrea (24.7%), tos (32.1%), irritación faríngea (21.3%) y disuria (28.4%).

Entre los signos cabe resaltar la puño percusión lumbar positiva (27.2%), la palidez marcada (20.0%), la esplenomegalia (13.8%), la hepatomegalia (5.1%) y los crepitantes, roncales y sibilantes (6.2%).

Adicionalmente, los pacientes pueden presentar anemia (56.5%) con una pobre respuesta medular (62.5%), leucocitos en valores normales (73.7%) o leucopenia (25.0%), desviación a la izquierda (31.5%), hipergammaglobulinemia (81.0%), hipoalbuminemia (30.4%), hipoglucemia (24.0%), elevación de la creatinina sérica (3.8%), proteinuria (61.8%), leucocituria (55.3%), hematuria (39.2%) y hemoglobinuria (47.4%).

Se encontró resistencia a la cloroquina en por lo menos 54.7% de 95 pacientes, la cual fue de tipo RII o RIII en 16.8%. Se encontró resistencia a la combinación sulfadoxina/pirinetamina en por lo menos 13.1% de 168 pacientes, la cual fue de tipo RII ó RIII en 4.2%.

Palabras clave: Malaria, falciparum, clínica, laboratorio, resistencia farmacológica.

I. INTRODUCCION

La malaria es un problema de salud pública de importancia mundial. Se estima que esta enfermedad probablemente cause mayor morbilidad y mortalidad que ninguna otra en el mundo.^{1,2} Plasmodium falciparum y Plasmodium vivax son las dos especies más comunes de parásitos de la malaria humana y se encuentran en la mayoría de las áreas maláricas.^{3,4} Se calcula que se presentan de 300 a 500 millones de casos de malaria por año en el mundo, más del 90% en el Africa tropical y que 1.5 a 2.7 millones de personas mueren anualmente por esta enfermedad, principalmente niños menores de 5 años de edad en el Africa, debido a la infección por Plasmodium falciparum.^{1,2,5,7} Ocurre transmisión de malaria en más de 100 países y más de la mitad de la población mundial está expuesta al riesgo de adquirir la infección.⁴

En las Américas casi la mitad de los casos de malaria ocurren en Brasil y Colombia. La especie predominante que causa la infección es el Plasmodium vivax. La mayoría de los casos por Plasmodium falciparum ocurren en Brasil, Haití, Colombia y Ecuador. En América del Sur se ha descrito la resistencia del Plasmodium falciparum a la cloroquina en casi todos los países donde existe.⁴ En Brasil y Colombia también se ha descrito resistencia a la combinación sulfadoxina/pirimetamina.^{4,6,8} En el Perú, entre los casos que se han presentado en estos últimos años, se ha encontrado resistencia principalmente a la

cloroquina y en algunos casos a la sulfadoxina/pirimetamina. La quinina, derivada de la "corteza peruana" (quina) descubierta a inicios del siglo XVII,¹⁰ sigue siendo aun en nuestros días uno de los medicamentos principales para el tratamiento de los casos de malaria por Plasmodium falciparum resistentes a otros medicamentos y para los casos severos.

En el Perú, la malaria sigue siendo un tema de mucha actualidad. En 1955 fue la primera causa de morbilidad y en 1956 se estimó que las pérdidas económicas debidas a ella ascendieron a 61,5 millones de dólares USA. En los inicios del Programa Nacional de Erradicación de la Malaria (1957), el área malarígena alcanzaba el 75% del territorio nacional (961.200 Km²), incluyendo toda la selva alta y selva baja, los valles de la costa hasta los 2.000 msnm y los valles interandinos por debajo de los 2.300 msnm. Hacia 1968, el área infectada se redujo en un 86% y la población en riesgo de adquirir la enfermedad se redujo en un 97%. Quedaron pocas áreas con malaria persistente (180.000 Km²).¹¹

Desde la ejecución del Programa Nacional de Erradicación de la Malaria, el 99% de los casos de malaria fueron debidos a Plasmodium vivax,¹² el cual generalmente produce un cuadro benigno, lo que ha determinado en nuestro país la percepción de la malaria como un problema de poca gravedad.

Antes de que este programa se iniciara, la tasa de incidencia anual de malaria a nivel nacional venía disminuyendo, probablemente como resultado de la campaña de desinsectización en la república, la cual aumentó su área de cobertura de 1946 a 1953.¹³ Esta tasa de incidencia siguió disminuyendo hasta 1963, año en que empezó a mantenerse estable y en 1967 empezó a aumentar (Figura 1). Desde 1969 el Programa Nacional de Erradicación y luego Control de la Malaria presentó un deterioro progresivo hasta ser prácticamente desactivado y la tasa de incidencia anual de malaria, desde entonces, ha mantenido su tendencia ascendente. Esta fue favorecida en algunos casos por trastornos climáticos (como el debido al fenómeno del Niño en 1983, especialmente en la costa norte del país) y por las migraciones, muchas veces asociadas al narcotráfico y al terrorismo. Esta tasa ascendente ha marchado en forma paralela a lo que ha ocurrido en los otros países de las Américas. En éstos, el número de casos registrados ha aumentado de manera constante desde 1974 hasta 1992^{5, 14} y en los últimos años ha permanecido estable, lo que sugiere que el número de personas expuestas a la enfermedad se ha estabilizado o que la capacidad de diagnóstico microscópico ha alcanzado su límite.⁵

En este contexto causa alarma la reaparición de la llamada "malaria maligna", debida a Plasmodium falciparum, en nuestro territorio en los últimos cinco años (Figura 2). Al respecto debemos recordar que este problema no es nuevo en nuestro

país. En los inicios del Programa Nacional de Erradicación de la Malaria, en 1959 y 1960, Plasmodium falciparum fue el causante del 6.9% y 8.1% de los casos de malaria en el Perú, respectivamente. En los primeros años de este programa, el 91.20% de los casos era debido a P. vivax y el 5.60% a P. falciparum (1960). En 1970 la proporción de casos debida a P. falciparum disminuyó a 3.04% y en 1976 a 0.02%. Desde esa fecha se ha mantenido por debajo del 1.0%, siendo 0.92% en 1980, 0.00% en 1988, 0.22% en 1989 y 0.44% en 1990.¹² Sin embargo, estas últimas cifras son de validez relativa debido a que al desmantelarse las acciones regulares del programa, muchas fuentes notificantes fueron desactivadas y se reconoce que ha existido un subregistro considerable de los casos.

En este lapso han venido ocurriendo pequeños brotes de malaria por Plasmodium falciparum especialmente en las zonas de frontera con Ecuador y Colombia,^{12,15,16} ligados a los movimientos poblacionales y a la existencia de condiciones favorables para el desarrollo de anofelinos. En las zonas fronterizas con Perú del Ecuador, Colombia, Brasil y Bolivia, hay una prevalencia importante de malaria por Plasmodium falciparum. Además en los últimos años existe un movimiento constante de avionetas desde estos países vecinos (fronterizos) hacia zonas de selva en el interior del país, factor de muy difícil control por su vinculación con el narcotráfico y que podría transportar vectores o personas infectadas con este parásito. A este problema se añade el

deterioro de las actividades de control de la malaria, lo cual ha favorecido la proliferación del vector y la mayor receptividad de la zona por el parásito, con el consiguiente aumento progresivo de la transmisión de la enfermedad, lo cual también se ha acompañado de un incremento de las otras enfermedades metaxénicas.

Justificación

El problema de malaria por P. falciparum en el Perú disminuyó grandemente a partir de 1960 a raíz de las actividades del Programa Nacional de Erradicación de la Malaria y desde 1976 el porcentaje de casos debidos a este parásito se mantuvo por debajo del 1% hasta 1990. Durante esas décadas se presentaban casos ocasionales principalmente importados y en su mayoría en zonas de frontera de nuestro país, determinando que los médicos y otro personal de salud a nivel nacional, no tuvieran mayor experiencia con la malaria por P. falciparum. Esto puede explicar en parte el hecho de que no existan estudios clínicos sobre esta enfermedad en nuestro país, por lo menos en los últimos 35 años.

A partir de 1991 se inició la presenta epidemia de malaria por Plasmodium falciparum en el Perú, la cual en 1992 alcanzó 1,033 casos registrados sólo en Loreto; en 1993 llegó a 10,043 casos, representando el 11% de los casos de malaria a

nivel nacional; en 1994 se registró 21,203 casos, 21% a nivel nacional y en 1995 se registró 37,691 casos, 25% a nivel nacional, afectando un extenso territorio al norte del país en zonas de costa y selva, comprometiendo más de seis departamentos¹². El problema podría ser aún mayor si la resistencia del parásito a la cloroquina y a la combinación sulfadoxina/pirimetamina, que ha sido descrita en nuestro país, fuese elevada o se estuviera incrementando, lo cual dificulta el tratamiento y aumenta el riesgo de complicaciones severas.

Ante estas circunstancias consideramos necesario actualizar el conocimiento clínico de la malaria por Plasmodium falciparum. Por esta razón se decidió hacer el presente estudio con los siguientes objetivos:

Objetivos

1. Describir las características clínicas y de laboratorio de los casos de malaria por Plasmodium falciparum de una zona de alto riesgo de transmisión de la enfermedad.
2. Evaluar la respuesta terapéutica a los medicamentos empleados como tratamiento de primera línea (cloroquina) y de segunda línea (sulfadoxina/pirimetamina) para la malaria por Plasmodium falciparum en el Hospital de Yurimaguas.

II. MATERIAL Y METODOS

Area de estudio

El estudio se realizó en el Hospital de Yurimaguas, el cual es el único hospital de la provincia de Alto Amazonas del departamento de Loreto. Este es un hospital de referencia para todos los Centros de Salud de dicha provincia.

El Hospital de Yurimaguas está ubicado en la ciudad de Yurimaguas (Figura 3). Pertenece al distrito de Yurimaguas, el cual se encuentra ubicado en una zona de transición entre la selva alta y la selva baja. Esta zona posee dos estaciones definidas en el año. La estación lluviosa corresponde a los meses de noviembre a abril y la seca a los meses restantes.

El distrito tiene una población total de 50,369 habitantes, según los Censos Nacionales de 1993, con una población rural de 19,711 habitantes, los cuales son la principal población expuesta a la malaria tanto por P. vivax como por P. falciparum y eventualmente por P. malariae.

En las áreas rurales la población está dispersa en un territorio extenso y agrupada en pequeños caseríos. La población se dedica principalmente a las labores agrícolas (maíz, arroz, yuca, fruta, etc.), a la pesca y al comercio de sus productos.

Período de estudio

El estudio se realizó desde agosto de 1994 a noviembre de 1995. Las observaciones registradas se efectuaron los meses de agosto, setiembre y diciembre de 1994 y de enero a abril y setiembre a noviembre de 1995.

Diseño

Este es un trabajo descriptivo hospitalario de las características clínicas, de laboratorio y de respuesta terapéutica a la cloroquina y a la combinación sulfadoxina/pirimetamina de los pacientes con malaria por *P. falciparum* en el Hospital de Yurimaguas.

Para determinar las características clínicas y de laboratorio de la malaria:

- Se preparó una ficha de recolección de datos (Anexo 1) que consideró siete rubros: filiación, antecedentes, síntomas, signos, exámenes de laboratorio, tratamiento y evolución. Se estudió los siguientes parámetros: Antecedentes de malaria, uso de profilaxis con cloroquina, síntomas que motivaron la consulta, tiempo de enfermedad, una relación de 33 síntomas, funciones vitales, una relación de

39 signos físicos, exámenes hematológicos, bioquímicos, de orina y de parásitos en sangre.

- El estudio se realizó en el Hospital de Yurimaguas con la participación del personal del hospital. Los procedimientos realizados a los pacientes para el diagnóstico y los regímenes terapéuticos empleados fueron los utilizados regularmente por el Programa de Control de Malaria de Yurimaguas, el que se basa en las normas del Programa Nacional de Control de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas del Ministerio de Salud.¹⁷
- A todos los casos febriles que acudían al Hospital se les realizó un examen de gota gruesa de sangre periférica, coloreada con la técnica de Giemsa, para la detección de Plasmodium y de la especie. Si el examen resultaba positivo a P. falciparum el paciente se incluía en el estudio.
- De acuerdo a las normas del Ministerio de Salud, se examina 100 campos microscópicos con objetivo de inmersión antes de declarar la gota gruesa como negativa¹⁷.
- Siempre que fue posible se hizo un recuento de parásitos/mm³ a las 0, 24 y 48 horas de iniciado el tratamiento. La metodología fue la siguiente: Al examinar la gota gruesa se cuenta el número de trofozoítos de Plasmodium falciparum (anillos) que se encuentra mientras se cuenta 200 leucocitos. Luego se establece una relación (regla de tres simple) con el número de leucocitos/mm³ hallado en el hemograma del paciente y se obtiene el

número de parásitos/mm³ 1^o. No se considera los gametocitos para este cálculo porque ellos no producen la enfermedad, sólo la transmiten.

- A todo paciente que ingresó al estudio se le tomó una muestra de sangre y se separó el suero, el cual fue guardado en congelación y trasladado posteriormente a Lima para los estudios bioquímicos.
- Adicionalmente a todo paciente con malaria por Plasmodium falciparum se le hacía inicialmente un control de gota gruesa diario hasta el día 7 post-tratamiento y luego los días 14, 21 y 28. Posteriormente los controles diarios fueron suprimidos por el Ministerio de Salud y sólo se realizaban los días 7, 14, 21 y 28 post-tratamiento.
- Tratamiento: Inicialmente los pacientes fueron tratados con cloroquina y primaquina como medicamentos de primera línea. La cloroquina se administró a la dosis de 600 mg de base en adultos (10 mg de base/kg de peso corporal en niños) el primer y segundo día y 300 mg en adultos (5mg/kg en niños) el tercer día. La primaquina se administró a la dosis de 45 mg de base en adultos (0.75 mg de base/kg de peso en niños) en dosis única el tercer día.

Desde julio de 1995 se administra la combinación sulfadoxina/pirimetamina más primaquina como medicamento de primera línea. La combinación sulfadoxina/pirimetamina se administró a la dosis de 1,500 mg de sulfadoxina en adultos (25 mg/kg en niños) y 75 mg de pirimetamina en

adultos (1.25 mg/kg en niños) en dosis única. La primaquina se administró a la dosis ya señalada.

Como fuente secundaria para la recolección de información se revisó los registros mensuales de los casos de malaria del Hospital de Yurimaguas desde 1991 hasta 1995.

Asimismo, para el estudio de las características de la respuesta terapéutica:

- Se revisó los registros de tratamiento antimalárico y controles hemáticos de los pacientes con malaria por P. falciparum del Hospital de Yurimaguas, durante las semanas 18 a 19 de 1995.
- Utilizamos los criterios de resistencia a la cloroquina definidos por la OMS:¹⁹

RI.- Si los parásitos asexuados (anillos) desaparecen de la sangre periférica durante por lo menos dos días consecutivos pero reaparecen y están presentes el día 7 post-tratamiento (RI temprana) o los parásitos asexuados recrudesecen dentro de los 28 días post-tratamiento.

RII.- Si los parásitos asexuados disminuyen a 25% o menos del valor pre-tratamiento durante las primeras 48 horas de tratamiento, pero no desaparecen hasta el día 7 post-tratamiento.

RIII.- Si los parásitos asexuados permanecen por encima del 25% del valor pre-tratamiento durante las primeras 48 horas de tratamiento.

Se aplicó los mismos criterios para evaluar la resistencia a la combinación sulfadoxina/pirimetamina.

Los datos obtenidos fueron colectados en una base de datos y la información fue analizada utilizando el programa EPI-INFO 6.0. Para determinar asociaciones o diferencias entre variables discretas se utilizó la prueba estadística del Chi cuadrado.²⁰

III. RESULTADOS

La Figura 4 muestra la distribución de los casos de malaria por Plasmodium vivax y por Plasmodium falciparum de la Unidad Territorial de Salud Yurimaguas en el tiempo.

Características clínicas

Se evaluó 81 pacientes que acudieron al Hospital de Yurimaguas con diagnóstico de malaria por P. falciparum comprobado por examen de gota gruesa de sangre periférica.

Fueron pacientes tratados en forma ambulatoria, de modo que se trató de casos leves, no complicados y todos se recuperaron del episodio agudo de malaria.

Hubo un predominio del sexo masculino en una relación de casi 3:1. La edad varió de 6 a 72 años, estando la mitad (49.3%) entre los 15 y 29 años de edad. La mayoría de los pacientes (por lo menos 65%) eran agricultores o desarrollaban actividades en el campo (maderero, pescador, motorista, obrero).

El tiempo de permanencia en el lugar de procedencia fue de 1 o más años para el 59.3% de pacientes (48/81). El 23.5% (19/81) estuvo de 1 a 8 meses y el 17.3% (14/81) entre 6 y 25 días en

el lugar probable de infección. Ningún paciente tomó tratamiento profiláctico con cloroquina.

Tres mujeres (14.3%) estaban gestando y los tiempos de gestación fueron de 11, 24 y 32 semanas.

El 70% (56/80) de los casos refería haber sufrido previamente de malaria, entre 1 y 10 veces. De los 39 que tuvieron identificación de especie, el 51.3% (20/39) refería haber tenido malaria por P. falciparum (referida por ellos como malaria maligna).

Diecinueve pacientes (23.5%) tuvieron una consulta previa al diagnóstico en el Hospital. En 17 de ellos se tiene el diagnóstico de dicha consulta. La mayoría, 76.5% (13/17), fueron diagnosticados de malaria, 2 de infección urinaria, 1 de aborto y 1 de síndrome febril. Dos pacientes (10.6%) recibieron antibióticos como resultado de esta consulta.

El síntoma principal que motivó la consulta fue fiebre en 70.4% (57/81) de los casos. Menos frecuente fue cefalea en 13.5% (15/81) y escalofríos en 16.0% (13/81). Otras molestias fueron dolor osteomuscular en 5, malestar general en 2 y mareos y sangrado vaginal en 1 cada uno.

La distribución de los pacientes según el tiempo de enfermedad se muestra en la Tabla 1. Este varió de 1 a 30 días. El 53.1% de los pacientes (43/81) vino en los primeros 5 días.

Las razones por las cuales los pacientes se demoran más de dos días en acudir a la consulta fueron, en un tercio de los casos (29.0%), por problemas relacionados con el transporte, en otro tercio (31.8%) por desconocimiento de la seriedad del problema y en un 10.1% por tratamiento previo para la malaria por el promotor de salud o el técnico de enfermería de la localidad.

La relación de síntomas que presentaron los pacientes se muestra en las Tablas 2, 3 y 4.

Con referencia a las funciones vitales (Tabla 5), 45.7% (37/81) de los pacientes estaban afebriles, con una temperatura oral $\leq 37.4^{\circ}\text{C}$, al momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes (96.2%) presentó polipnea. Ningún paciente presentó bradicardia. El 28.2% de los pacientes tuvo 100 o más latidos por minuto. No hubo pacientes con hipertensión arterial. El 19.7% tuvo una presión sistólica menor de 100mmHg.

Los signos físicos de los pacientes se detallan en la Tabla 6. Un paciente presentó edema de miembros inferiores y otro una erupción dérmica pápulo eritematosa pruriginosa.

Hallazgos de laboratorio.

El hematocrito varió entre 18 y 50%. La distribución del hematocrito por sexo se encuentra en la Tabla 7. El 58.9% de los varones (33/56) presentó anemia (hematocrito < 40%) y 55.0% de las mujeres (11/20) también la presentaron (hematocrito < 35%). El 2.6% de los pacientes presentó un hematocrito menor de 20% pero ninguno tuvo uno menor de 15%. La Tabla 8 muestra la distribución del índice de producción medular. Se encontró un índice de producción medular bajo (< 0.5%) en 62.5%.

El recuento de leucocitos y de los componentes de la fórmula leucocitaria se muestra en la Tabla 9. El 73.7% de los pacientes tuvo un recuento normal y el 25.0% presentó leucopenia.

La Tabla 10 muestra los resultados de las pruebas bioquímicas de glicemia y creatinina. Seis pacientes (8.0%) presentaron glicemia menor de 47 mg/dL en suero. Las bilirrubinas total e indirecta estuvieron dentro de los límites normales en todos los pacientes. Sólo la bilirrubina directa estuvo discretamente elevada en 6.3% de los pacientes (5/79).

La Tabla 11 muestra los resultados del análisis de proteínas en los pacientes.

Los resultados del examen completo de orina se muestran en la Tabla 12. El 90.8% de los pacientes presentó una orina concentrada al momento del diagnóstico ($d \geq 1.020$). El 55.3% presentó leucocituria (57.1% de los varones y 50.0% de las mujeres) y 14.5% tenían leucocitos aglutinados (9 varones y 2 mujeres). Hematuria microscópica se presentó en 38.2% de los pacientes (35.7% de los varones y 45.0% de las mujeres). La detección de hemoglobina en la orina guardó correlación con la magnitud de la hematuria microscópica, sin embargo en 6 pacientes se detectó trazas y en 2 pacientes 1+ de hemoglobina sin que se detectara hematuria.

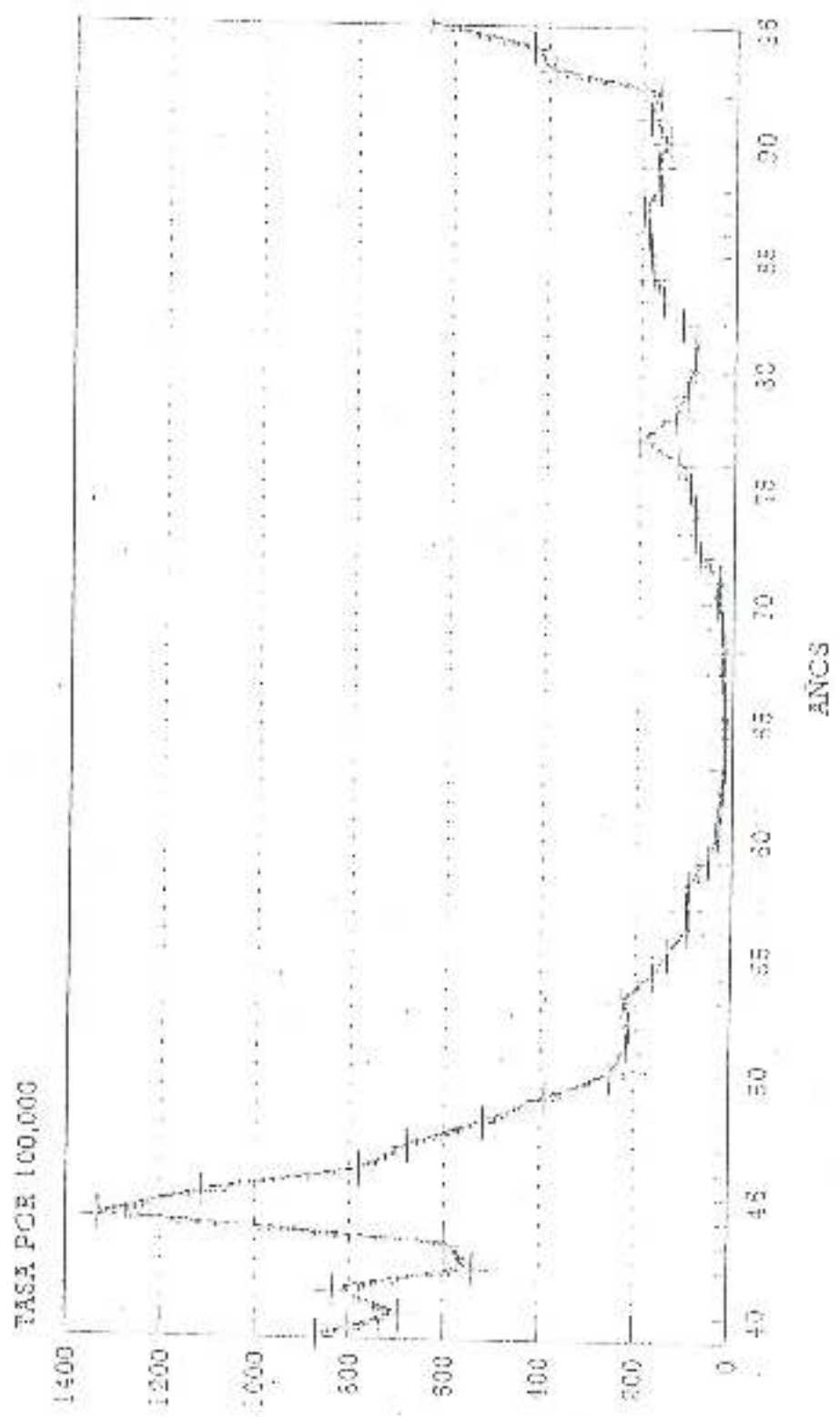
La Tabla 13 muestra el recuento de parásitos /mm³ al momento del diagnóstico, a las 24 horas y a las 48 horas de tratamiento. Al momento del diagnóstico el 96.8% de los pacientes (61/63) tenía menos de 50,000 parásitos (anillos)/mm³. Ningún paciente llegó a 100,000/mm³. A las 24 horas de tratamiento el recuento de los parásitos disminuyó en 86.4% de los pacientes pero aumentó en 13.6% de ellos, aunque sólo en la mitad de éstos aumentó en más de 10,000 parásitos/mm³; el 23.7% de los pacientes tuvieron un examen de gota gruesa negativo a Plasmodium. A las 48 horas de tratamiento la parasitemia fue menor, el 94.8% de los pacientes tuvo menos de 10,000 parásitos /mm³ de sangre periférica y el 77.6% tuvo un examen de gota gruesa negativo.

Respuesta terapéutica:

De los pacientes tratados en el Hospital durante las semanas 18 a 39 de 1995, el 7.1% de los pacientes no completaron los 3 días de tratamiento con cloroquina. Del total de pacientes tratados con cloroquina y sulfadoxina/pirimetamina, el 26.6% no acudieron a sus controles hemáticos posteriores.

Con referencia a la respuesta al tratamiento tenemos resultados con el uso de cloroquina (Tabla 14) y con el de la combinación sulfadoxina/pirimetamina (Tabla 15). De los pacientes tratados con cloroquina, por lo menos el 54.7% (52/95) presentó resistencia. El 37.9% presentó resistencia tipo RI y el 16.8% tipo RII o RIII, siendo el 45.3% sensible. De los pacientes tratados con sulfadoxina/pirimetamina el 13.1% (22/168) presentó resistencia. El 8.9% presentó resistencia tipo RI y el 4.2% tipo RII o RIII, siendo el 86.9% sensible. La diferencia entre la resistencia a la cloroquina y a la combinación sulfadoxina/pirimetamina fue significativa estadísticamente ($\chi^2=52.04$; $p<0.001$).

Figura 1. MALARIA
 TASAS DE INCIDENCIA POR 100,000 HAB.
 PERU 1939 -1995



+ TASA DE INCIDENCIA

TASAS DE INCIDENCIA POR 100,000 HAB.
PERU 1955 -1995

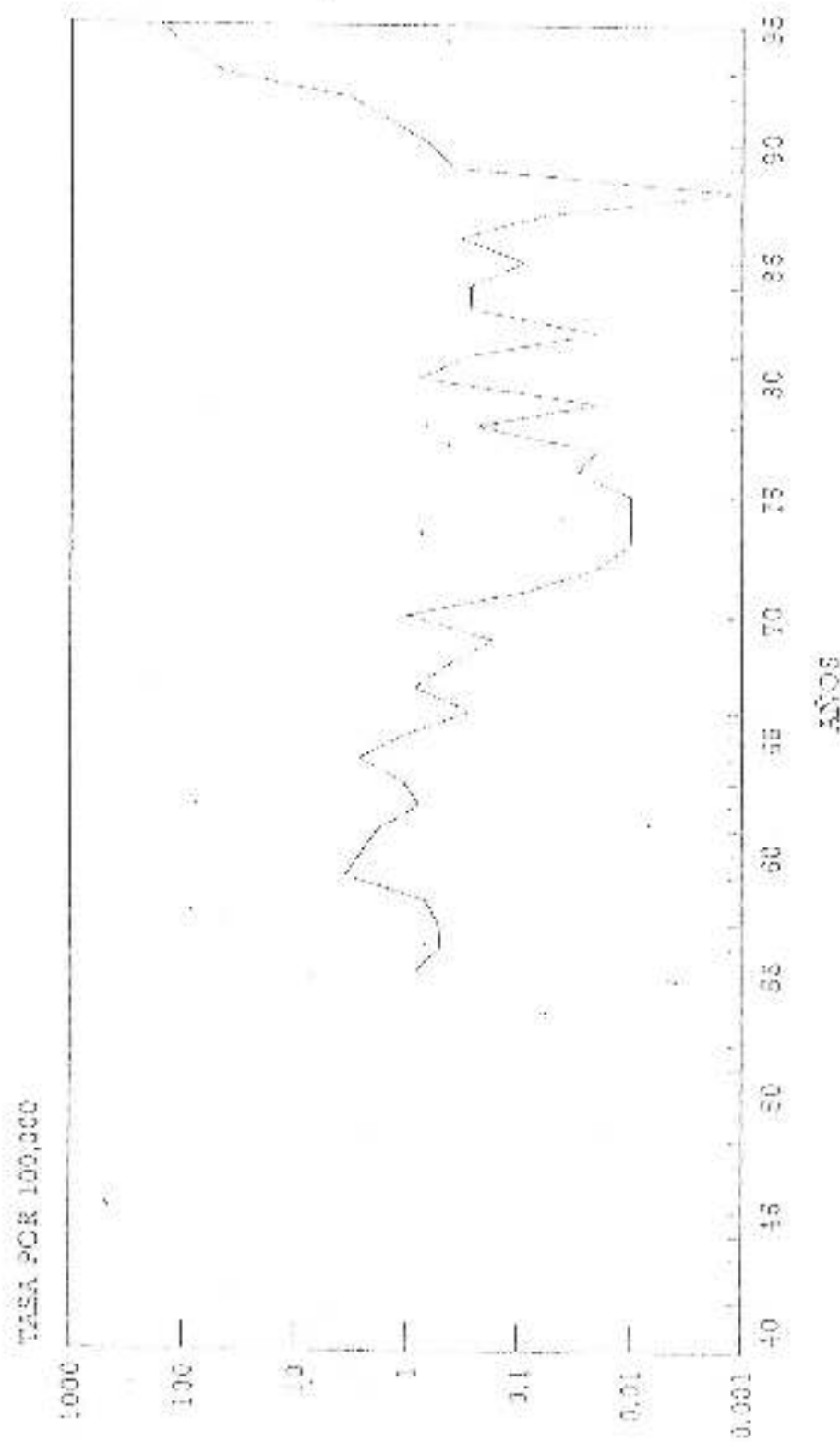
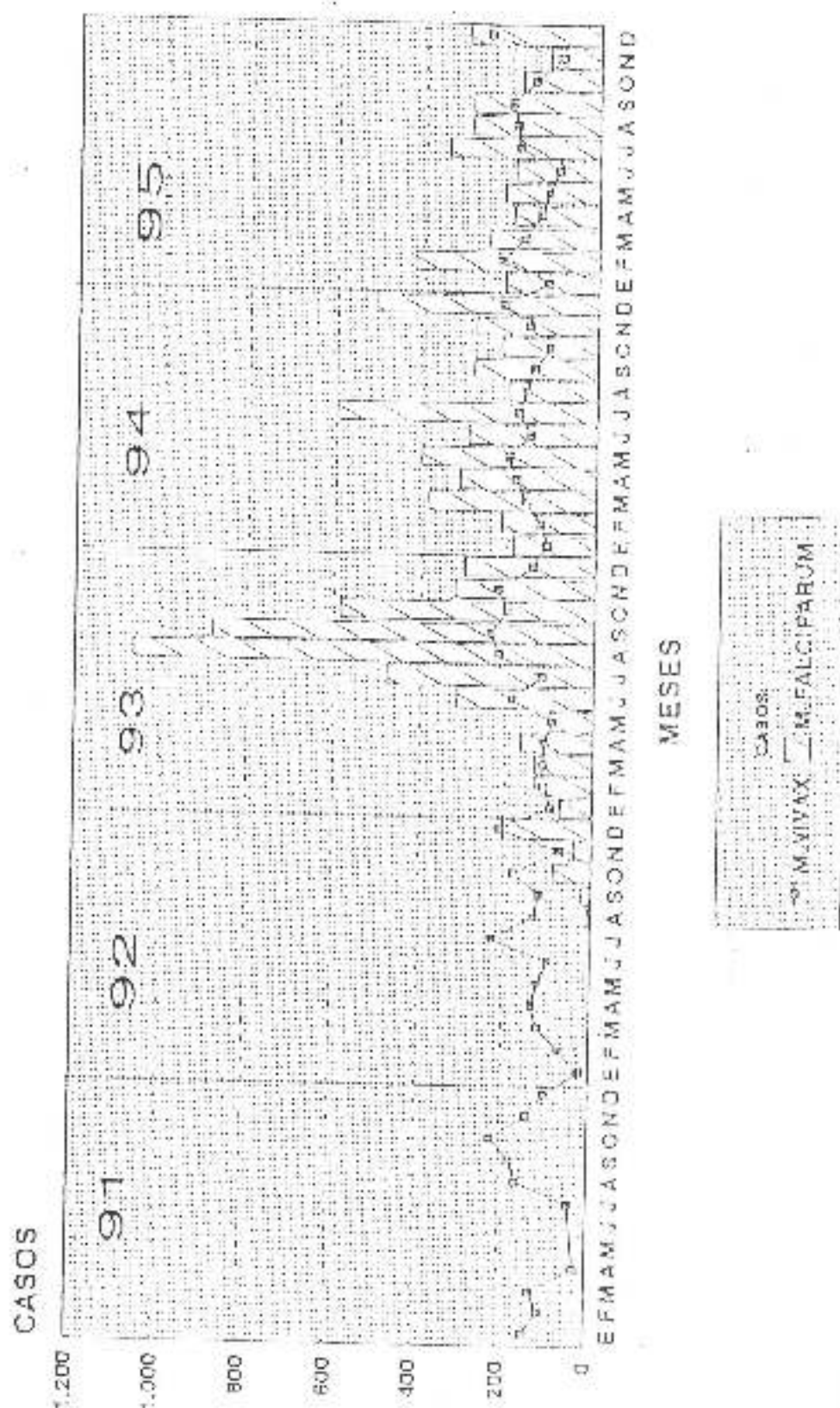


FIGURA 4 - CASOS DE MALARIA VIVAX Y FALCIPARUM
 UTES YURIMAGUAS.
 1991-1995



FUENTE: P.C.M. YURIMAGUAS

Tabla 1. Tiempo de enfermedad de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| TIEMPO DE ENFERMEDAD | NUMERO | PORCENTAJE |
|----------------------|--------|------------|
| 1 - 7 días | 57 | 70.4% |
| 8 - 14 días | 14 | 17.3% |
| 15 - 21 días | 6 | 7.4% |
| > 21 días | 5 | 4.9% |
| T o t a l | 82 | 100.0% |

Tabla 2. Síntomas de la "triada clásica" de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| SIN TOMAS "TRIADA CLASICA" | NUMERO | PORCENTAJE |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------|------------|
| Escalofríos | 74/81 | 91.4% |
| Fiebre | 79/81 | 97.5% |
| Diaria | 69/76 | 90.8% |
| Continúa | 14/80 | 17.5% |
| Sudoración | 70/80 | 87.5% |
| Triada clásica: Escalofríos intensos + fiebre + sudoración profusa | 31/77 | 40.3% |
| Diaria | 28/76 | 36.8% |
| Interdiaria | 3/77 | 3.9% |
| Ninguno | 1/81 | 1.2% |

Tabla 3. Síntomas generales de los pacientes de malaria por *Plasmodium falciparum*. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| SINTOMAS GENERALES | NUMERO | PORCENTAJE |
|--------------------|--------|------------|
| Pérdida de peso | 77/81 | 95.1% |
| Fatiga | 75/80 | 93.8% |
| Malestar general | 73/79 | 92.4% |
| Cefalea | 74/81 | 91.4% |
| Sed aumentada | 70/81 | 86.4% |
| Mareos | 69/81 | 85.2% |
| Lumbalgia | 67/81 | 82.7% |
| Insomnio | 62/81 | 76.5% |
| Artralgias | 41/81 | 50.6% |
| Otras Mialgias | 35/81 | 43.2% |

Tabla 4. Síntomas específicos de los pacientes de malaria por *Plasmodium falciparum*. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| SINTOMAS ESPECÍFICOS | NÚMERO | PORCENTAJE |
|------------------------|--------|------------|
| SINTOMAS RESPIRATORIOS | | |
| Tos | 26/81 | 32.1% |
| Irritación faríngea | 17/80 | 21.3% |
| SINTOMAS DIGESTIVOS | | |
| Hiporexia/Anorexia | 71/81 | 87.7% |
| Dolor abdominal | 37/80 | 46.3% |
| Náuseas | 32/80 | 40.0% |
| Vómitos | 25/80 | 31.3% |
| Diarrea | 20/81 | 24.7% |
| SINTOMAS URINARIOS | | |
| Orina oscura | 61/81 | 75.3% |
| Disuria | 23/81 | 28.4% |
| Oliguria | 1/81 | 1.2% |
| SINTOMAS NEUROLÓGICOS | | |
| Fotofobia | 39/81 | 48.1% |
| Confusión | 8/81 | 9.9% |
| Letargia | 6/81 | 7.4% |

Tabla 5. Funciones vitales de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| FUNCIONES VITALES | NUMERO | PORCENTAJE |
|----------------------------|--------|------------|
| TEMPERATURA | | |
| 36.0 - 37.4°C | 37/81 | 45.7% |
| 37.5 - 40.3°C | 44/81 | 54.3% |
| Promedio = 37.6 ± 0.8 | | |
| FRECUENCIA RESPIRATORIA | | |
| 16 - 19 por minuto | 3/80 | 3.8% |
| 20 - 36 por minuto | 77/80 | 96.2% |
| Promedio = 25.0 ± 5.0 | | |
| FRECUENCIA CARDIACA | | |
| 60 - 99 por minuto | 57/80 | 71.3% |
| 100 - 128 por minuto | 23/80 | 28.7% |
| Promedio = 88.4 ± 14.5 | | |
| PRESION ARTERIAL SISTOLICA | | |
| 75 - 90 mm Hg | 16/81 | 19.8% |
| 100 - 140 mm Hg | 65/81 | 80.2% |
| Promedio = 104.6 ± 12.8 | | |

Tabla 6. Signos físicos de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum, Hospital de Yurimaguas, 1994-1995.

| SIGNOS FISICOS | NUMERO | PORCENTAJE |
|-----------------------------------------------------------|--------|------------|
| MANIFESTACIONES GENERALES | | |
| Estado General | | |
| Buena | 18/81 | 22.2% |
| Regular | 63/81 | 77.8% |
| Estado de Hidratación | | |
| Buena | 21/81 | 25.9% |
| Regular | 59/81 | 72.8% |
| Mala | 1/81 | 1.2% |
| Sudoroso | 22/81 | 27.2% |
| Palidez | 73/80 | 91.3% |
| Palidez marcada | 16/80 | 20.0% |
| SISTEMA RESPIRATORIO | | |
| Anormal (crepitantes basales, roncales, sibilantes) | 5/81 | 6.2% |
| SISTEMA RETICULOENDOTELIAL | | |
| Esplenomegalia (1-6cm drci) | 11/80 | 13.8% |
| Hepatomegalia (3-8cm drcd) | 4/79 | 5.1% |
| Linfadenomegalia discreta (cervical, axilar, epitrocLEAR) | 5/81 | 6.4% |
| SISTEMA GENITOURINARIO | | |
| Puño percusión lumbar positiva | 22/81 | 27.2% |

Tabla 7. Hematocrito de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994-1995.

| HEMATOCRITO | MASCULINO | FEMENINO | TOTAL | PORCENTAJE |
|-------------|-----------|----------|-------|------------|
| 18 - 34% | 18 | 11 | 29 | 38.2% |
| 35 - 39% | 15 | 6 | 21 | 27.6% |
| 40 - 50% | 23 | 3 | 26 | 34.2% |
| Total | 56 | 20 | 76 | 100.0% |

Promedio = 36.4 ± 7.4

Tabla 8. Índice de producción medular de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| I. P. M. | NUMERO | PORCENTAJE |
|-----------|--------|------------|
| 0.1 - 0.4 | 45 | 62.5% |
| 0.5 - 1.2 | 27 | 37.5% |
| T o t a l | 72 | 100.0% |

Promedio = 0.4 ± 0.2

Tabla 9. Recuento de leucocitos de los pacientes de malaria por *Plasmodium falciparum*. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| LEUCOCITOS | NUMERO | PORCENTAJE |
|-----------------------------------|---------------------------|------------|
| LEUCOCITOS/mm³ | | |
| Leucopenia (< 4500) | 19/76 | 25.0% |
| Normal (4500 - 11000) | 56/76 | 73.7% |
| Leucocitosis (> 11000) | 1/76 | 1.3% |
| Rango: 2300 - 12400 | Promedio: 5567.6 ± 1859.2 | |
| BASTONADOS/mm³ | | |
| Normal (0 - 700) | 50/73 | 68.5% |
| Desviación izquierda (> 700) | 23/73 | 31.5% |
| Rango: 0 - 1980 | Promedio: 561.5 ± 457.5 | |
| SEGMENTADOS/mm³ | | |
| Neutropenia (< 1800) | 20/73 | 27.4% |
| Normal (1800 - 7000) | 53/73 | 72.6% |
| Rango: 600 - 6963 | Promedio: 2598.8 ± 1306.5 | |
| EOSINOFILOS/mm³ | | |
| Normal (0 - 450) | 48/73 | 65.8% |
| Eosinofilia (> 450) | 25/73 | 34.2% |
| Rango: 0 - 1312 | Promedio: 396.7 ± 370.4 | |
| MONOCITOS/mm³ | | |
| Normal (0 - 800) | 71/73 | 97.3% |
| Monocitosis (> 800) | 2/73 | 2.7% |
| Rango: 0 - 2325 | Promedio: 307.3 ± 297.1 | |
| LINFOCITOS/mm³ | | |
| Linfopenia (< 1000) | 13/73 | 17.8% |
| Normal (1000 - 4800) | 60/73 | 82.2% |
| Rango: 365-4216 | Promedio: 1599.3 ± 751.5 | |

Tabla 10. Glicemia y creatinina de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| GLICEMIA (mg/100mL) | NUMERO | PORCENTAJE |
|---------------------|--------|------------|
| 29 - 69 | 18 | 24.0% |
| 70 - 115 | 43 | 57.3% |
| 116 - 225 | 14 | 18.7% |

Promedio = 91.4 ± 34.4

| CREATININA (mg/100mL) | NUMERO | PORCENTAJE |
|-----------------------|--------|------------|
| 0.2 - 1.3 | 76 | 96.2% |
| 1.4 - 2.8 | 3 | 3.8% |

Promedio = 0.8 ± 0.4

Tabla 11. Proteínas de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| PROTEINAS | NUMERO | PORCENTAJE |
|----------------------------------|--------|------------|
| PROTEINAS TOTALES g/dL | | |
| Hipoproteinemia (4.6 - 5.9) | 5 | 6.3% |
| Normal (6.0 - 8.0) | 68 | 86.1% |
| Hiperproteinemia (8.1 - 8.5) | 6 | 7.6% |
| Promedio : 6.9 ± 0.8 | | |
| ALBUMINA g/dL | | |
| Hipoalbuminemia (2.1 - 3.2) | 24 | 30.4% |
| Normal (3.3 - 4.7) | 55 | 69.6% |
| Promedio : 3.4 ± 0.6 | | |
| GLOBULINA GAMMA g/dL | | |
| Normal (1.1 - 1.5) | 15 | 19.0% |
| Hipergammaglobulinemia (1.6-2.9) | 64 | 81.0% |
| Promedio : 1.9 ± 0.4 | | |

Tabla 12. Examen de orina de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| | | |
|----------------------------------|-------|-------|
| Densidad: < 1.020 | 7/76 | 9.2% |
| 1.020 ó > | 69/76 | 90.8% |
| (promedio:1.024) | | |
| pH : 5.0 - 8.0 (promedio:5.7) | | |
| Leucocituria (>4 leuc/campo) | 42/76 | 55.3% |
| Hematuria (>2 hema/campo) | 29/76 | 38.2% |
| Leucocitos aglutinados | 11/76 | 14.5% |
| Cilindros (granulosos,hemáticos) | 5/76 | 6.6% |
| Urobilinógeno (1 - 4 mg/dl.) | 61/76 | 80.3% |
| Proteínas (trazas - 2+) | 47/76 | 61.8% |
| Hemoglobina (trazas - 2+) | 36/76 | 47.4% |
| Pigmentos biliares (trazas -1+) | 3/76 | 3.9% |
| Glucosa | 2/76 | 2.6% |

Tabla 13. Recuento de parásitos/mm³ al momento del diagnóstico, a las 24 horas y a las 48 horas de tratamiento, de los pacientes de malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas, 1994 - 1995.

| PARASITOS/mm ³ | 0h (%) | 24h (%) | 48h (%) |
|---------------------------|------------|------------|------------|
| < 10,000 | 33 (52.4) | 51 (86.4) | 55 (94.8) |
| 10,000-49,999 | 28 (44.4) | 8 (13.6) | 3 (5.2) |
| 50,000- + | 2 (3.2) | 0 | 0 |
| Total | 63 (100.0) | 59 (100.0) | 58 (100.0) |

| | | | |
|-----------|-----------------|---------------|---------------|
| Rango : | 219 - 72,611 | 0 - 45,216 | 0 - 31,200 |
| Promedio: | 13244.9±14305.3 | 4844.8±9759.4 | 1477.5±5273.0 |
| Mediana : | 8610.0 | 456.0 | 0.0 |

Tabla 14. Respuesta de los pacientes con malaria por Plasmodium falciparum al tratamiento con Cloroquina. Hospital de Yurimaguas. Semanas 18 - 39, 1995.

| RESPUESTA | NUMERO | PORCENTAJE |
|-------------|--------|------------|
| SENSIBLE | 43 | 45.3% |
| RI Temprana | 11 | 11.6% |
| Día 14 | 14 | 14.7% |
| Día 21 | 10 | 10.5% |
| Día 28 | 1 | 1.1% |
| RII - RIII | 16 | 16.8% |
| Total | 95 | 100.0% |

Tabla 15. Respuesta al tratamiento con Pirimetamina/ Sulfadoxina de los pacientes con malaria por Plasmodium falciparum. Hospital de Yurimaguas. Semanas 18 - 39, 1995.

| RESPUESTA | NUMERO | PORCENTAJE |
|-------------|--------|------------|
| SENSIBLE | 146 | 86.9% |
| RI Temprana | 1 | 0.6% |
| Día 14 | 6 | 3.6% |
| Día 21 | 6 | 3.6% |
| Día 28 | 2 | 1.2% |
| RII - RIII | 7 | 4.2% |
| Total | 168 | 100.0% |

IV. DISCUSION

De la distribución de los casos de malaria en el tiempo (Figura 4) podemos apreciar que la epidemia de malaria por P. falciparum que se inició en 1992 se añadió sobre una endemia de malaria por P. vivax, superando a los casos por P. vivax, los cuales no disminuyeron sino que por el contrario aumentaron discretamente. La estación lluviosa en la selva corresponde a los meses de noviembre a abril. Se puede observar que en los casos debidos a Plasmodium vivax, la mayor incidencia mostró una tendencia a ocurrir al final de la estación seca, aproximadamente entre agosto y noviembre. Los casos por Plasmodium falciparum aumentaron junto con los de Plasmodium vivax.

Características clínicas

En cuanto a las características de los pacientes motivo del estudio se debe mencionar que fueron pacientes ambulatorios que acudían al Hospital de Yurimaguas, por lo tanto se trata fundamentalmente de una descripción de malaria leve o no complicada causada por P. falciparum, el cuadro común que se presenta en cualquier establecimiento de salud. Todos estos pacientes se recuperaron del ataque de malaria.

La mayoría eran agricultores o desarrollaban actividades en el campo, lo que podría representar un mayor riesgo de exposición relacionado con la ocupación o con el comportamiento^{4,22,23} y sugiere una preferencia del vector local principal por picar fuera del domicilio.²³

La mayoría de los pacientes residía en el área endémica pero una quinta parte (18.5%) tenía menos de un mes en la zona. Esto pone en evidencia la necesidad de adoptar medidas de protección personal y quimioprofilaxis para personas no inmunes que viajan a zonas de transmisión de malaria.²⁴

En general ningún paciente tomó medicamentos profilácticos, incluyendo 3 gestantes en quienes está indicado tomarlo²⁵ ya que, en áreas endémicas, el embarazo se asocia con una disminución significativa del nivel de inmunidad adquirida contra la malaria, lo que se manifiesta por un aumento de la frecuencia de síntomas clínicos y por un mayor grado de parasitemia. Esto es más evidente en la segunda mitad del embarazo. En estas condiciones el cuadro es más severo en primigrávidas y puede ocasionar bajo peso en el recién nacido.^{26,27,28,29} La quimioprofilaxis, especialmente en primigrávidas, disminuye la prevalencia de recién nacidos con bajo peso al nacer³⁰ y la mortalidad en el primer año de vida.³¹

En áreas de malaria epidémica como la que aquí se describe, hay un incremento en la morbilidad y mortalidad neonatal tanto en mujeres primigrávidas como en multíparas, pudiendo la malaria causar abortos y natimueertos. La fiebre elevada puede inducir un trabajo de parto prematuro.^{26,27,28} Una de las tres gestantes de esta serie acudió a la consulta por fiebre y un aborto incompleto.

La mayoría de los pacientes (70%) refería haber tenido episodios previos de malaria y la mitad de los que tuvieron diagnóstico de laboratorio referían haber tenido malaria maligna (*P. falciparum*) previamente, lo cual nos habla de que la transmisión era importante en la zona.

Como debido a la epidemia los pacientes con fiebre son derivados directamente al laboratorio para su examen de gota gruesa, pocos tienen una consulta previa a este examen. Sin embargo, de los que tuvieron una consulta previa y se tiene el diagnóstico, la mayoría fueron diagnosticados de malaria. Estas consultas fueron hechas en su mayoría por auxiliares de enfermería de los Puestos de Salud o por promotores de salud de la propia comunidad, los cuales están alertados ante la epidemia. En otras circunstancias los errores de diagnóstico son mayores. Es interesante que los dos casos diagnosticados inicialmente de infección urinaria fueron varones, uno con leucocituria en su examen de orina, lo que podría indicar una infección urinaria concomitante.

Esto nos permite considerar el diagnóstico clínico de malaria. Se considera que los errores que con más frecuencia se comete en el manejo de pacientes con malaria son: retardo en el diagnóstico y tratamiento inapropiado o excesivo.¹⁹ Para Sir William Osler en 1897, el problema clínico era diferenciar la malaria de la fiebre tifoidea.²² Un siglo después se puede ver que este problema aún persiste. De acuerdo a la experiencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia, así como la referida en otros estudios tanto nacionales³³ como extranjeros,³⁴ fiebre tifoidea es el diagnóstico inicial hasta en el 14% de los casos.³³

Por otro lado, el hecho de encontrar parasitemia en un paciente febril no necesariamente indica que la malaria sea la causa de la fiebre. El paciente podría tener fiebre debida a otra enfermedad (infecciosa) y tener una parasitemia asintomática debida a una inmunidad parcial o premunición^{25, 25} o a que está aún incubando la enfermedad, en el período patente de la parasitemia pero aún asintomática.^{36, 37} Finalmente, ambas enfermedades podrían estar causando la fiebre.²⁶ En todo caso el tratamiento debe dirigirse a las dos enfermedades si ambas se confirman. Esto refuerza el concepto de que en todo paciente febril en un área endémica o que ha estado en un área endémica en los últimos 3 años²⁵ debe considerarse no sólo el diagnóstico de malaria sino de malaria por *P. falciparum* hasta demostrar lo contrario^{32, 34} y, como

vemos en estos casos, aun cuando exista otro diagnóstico probable o evidente.

Con referencia al tiempo de enfermedad podemos mencionar que fue relativamente corto, considerando el hecho de que los pacientes proceden del campo y existen dificultades en su transporte. La mitad de los pacientes vino en los primeros 5 días de enfermedad y la mayoría (70.4%) en la primera semana (Tabla 1).

Al analizar las causas de la demora de los pacientes en acudir al hospital vemos que la mayoría de las veces la demora se debe a problemas con el transporte en la selva, ya sea por falta de movilidad, inaccesibilidad geográfica o el tiempo que demora el viaje. En otros casos el paciente no sospecha de la enfermedad y recibe tratamientos caseros, de modo que hace falta una educación a la comunidad sobre esta enfermedad y su severidad potencial. Un menor número de pacientes (10.1%) había recibido tratamiento para malaria por el promotor o auxiliar de salud, con mejoría parcial o sin mejoría debido a la resistencia elevada a la cloroquina. Este problema podría disminuir ahora que se está utilizando la combinación sulfadoxina/pirimetamina como medicamento de primera línea en Yurimaquas, mas no así en otras áreas. En un estudio de conocimientos y actitudes hacia la malaria en esa zona (Pampa Hermosa) se encontró que la mayoría de la población (60%) no tenía un conocimiento "adecuado" sobre la malaria, un

porcentaje mayor no sabía cómo prevenirla y la quinta parte (19%) se automedicaría en caso de tener fiebre o malaria.³⁶

La molestia principal que llevó al paciente a la consulta fue fiebre en 70.4% de los casos, sin embargo en el interrogatorio se encontró que casi la totalidad (97.5%) refería tener fiebre (Tabla 2). Lo mismo ocurrió con los escalofríos y la sudoración; muy pocos consultaron por ello, pero al interrogatorio un alto porcentaje refirió la molestia, lo que demuestra la importancia del interrogatorio en la atención de los pacientes para orientar hacia el diagnóstico. Debe resaltarse sin embargo que un pequeño porcentaje de los pacientes (2.5%) negó haber tenido fiebre y que en general una tercera parte consultó por otras molestias y no por fiebre. Es en estos casos en que uno debe indagar por síntomas que orienten a la posibilidad de malaria.³⁴

Síntomas (Tablas 2, 3 y 4).

Está descrito que la mayoría de los pacientes con malaria se presentan al inicio con fiebre, que suele ser diaria, y síntomas inespecíficos.^{37,38} Después de la primera semana de enfermedad ocurre la triada clásica que se inicia con escalofríos, con una duración de 1 a 2 horas, luego fiebre por 3 a 6 horas o a veces más y finalmente sudoración profusa con caída de la temperatura.^{19,26,37,39}

La triada clásica de escalofríos intensos, fiebre y sudoración profusa se presentó sólo en 36.8% de los casos con el cuadro diario y únicamente el 3.9% en forma interdiaria ("terciada clásica") (Tabla 2). Un paciente no refirió ninguno de estos síntomas, con una presentación totalmente atípica, siendo necesario en estos casos tener siempre presente la enfermedad para poder diagnosticarla. Esto ha sido descrito por otros autores, quienes refieren que la malaria "clásica" se presenta entre el 16%³⁴ y el 29%³² de los casos, coincidiendo en que la malaria se puede presentar en forma atípica, de modo que se confunda con otras enfermedades y que muchas otras enfermedades pueden simular un ataque de malaria.³⁵

Si bien la mayoría de los pacientes (91.4%) refirió escalofríos al interrogatorio, está descrito que éstos no son prominentes en la malaria por *P. falciparum*.³⁶ Tal vez por este motivo menos de la quinta parte lo manifestó como motivo de consulta y en sólo la mitad de los casos eran intensos como es lo clásico. En un tercio de los pacientes los escalofríos eran a la misma hora, lo que ayuda a considerar el diagnóstico por la periodicidad del ciclo del parásito.

Sólo dos pacientes refirieron no tener fiebre. Está descrito que algunos pacientes cursan afebriles pero lucen mal todo el tiempo.³⁷ La mayoría de los pacientes (90.8%) presentó fiebre diaria, muchos de ellos a pesar de tener más de una semana de

enfermedad, como se describe generalmente en la malaria por *P. falciparum* y al inicio de la enfermedad en las otras malarías.^{25, 26, 27, 28} En un tercio de los pacientes la fiebre se presentó a la misma hora, lo que orienta al diagnóstico como se ha mencionado anteriormente. Estos casos de fiebre cotidiana después de la primera semana, han sido atribuidos a ciclos dobles del parásito que no llegan a sincronizar.^{26, 27} Sólo una pequeña parte (6.7%) presentó la clásica fiebre interdiaria, la que usualmente se ve en pacientes semi-inmunes.²⁶ Menos de la quinta parte (17.5%) presentó fiebre continua, lo que hace que el "ataque" pueda durar hasta 36 horas,²⁹ trayendo confusión al diagnóstico.

En cuanto a la sudoración, la mayoría de los pacientes admitió tenerla pero sólo en la mitad fue abundante, como es lo característico. Está descrito que algunos pacientes se presentan sólo refiriendo sudoración excesiva ante un ejercicio leve, sin historia de fiebre ni escalofríos.³⁴

Entre los síntomas generales (Tabla 3) cabe resaltar la fatiga, el malestar general, la cefalea, los mareos, la lumbalgia y el insomnio, que se presentaron en más del 75% de los casos e inclusive las artralgiás en la mitad de los mismos. La mayoría de los pacientes refirió pérdida de peso pero esto no pudo ser comprobado, aunque ha sido descrito en 29% de los pacientes.³² Estos síntomas han sido descritos previamente por otros autores.^{26, 32, 34, 35, 36} Los mareos han

sido considerados como debidos a una disminuci3n del volumen intravascular efectivo en pacientes con hipotensi3n ortostática debida a una combinaci3n de bradicardia relativa y vasodilataci3n periférica,^{18,40,41} pero podrían ser debidos también a una anemizaci3n aguda. Aunque se ha descrito que la presentaci3n de insomnio de aparici3n reciente puede no tener una relaci3n directa con la malaria,³⁴ es interesante su alta incidencia en este grupo de pacientes (76.5%) y debemos recordar que es un factor más de confusi3n con la fiebre tifoidea.^{42,43}

También, aunque con menor frecuencia, se presentaron sntomas respiratorios como tos e irritaci3n faríngea (Tabla 4), los cuales han sido descritos anteriormente por otros autores^{26,32,34,44}.

Entre los sntomas digestivos (Tabla 4) hiporexia/anorexia fue el más frecuente, pero un grupo importante de pacientes presentó náuseas (40.0%), v3mitos (31.3%), diarrea (24.7%) e incluso dolor abdominal (46.3%), en porcentajes similares a lo descrito en otras comunicaciones.^{19,26,32,34,37,39,46,47} La presencia de v3mitos y diarrea, especialmente en infantes y niños en áreas endémicas debería hacernos considerar a la malaria como una de las principales posibilidades en el diagnóstico.³⁴ En un área endémica, la malaria por F. falciparum puede semejar un abdomen agudo por lo prominente del dolor, especialmente apendicitis aguda en niños; si bien

la presencia del parásito no descarta el diagnóstico de una apendicitis aguda, la elevación desproporcionada de la fiebre puede orientar a que la malaria es la causa.³⁴

Algunos pacientes en esta serie presentaron también síntomas urinarios (Tabla 4). La cuarta parte presentó disuria, molestia que ha sido descrita anteriormente.¹² También se ha descrito polaquiuria, la cual podría ser debida al secuestro del parásito en el músculo detrusor de la vejiga, produciendo una "irritabilidad vesical".⁴⁸ Otra posibilidad es que el paciente tenga asociada otra enfermedad,⁴⁹ en este caso una infección urinaria, como se ha discutido anteriormente.

La mayoría refirió presentar una orina oscura que podría indicar orina concentrada por deshidratación. Sólo un paciente presentó oliguria, la cual puede también deberse a deshidratación, pero en casos complicados a una insuficiencia renal aguda.^{10, 26, 36, 37, 44, 46}

Pocos pacientes presentaron síntomas neurológicos (Tabla 4), tales como confusión y letargia, sin que esto implique necesariamente la ocurrencia de malaria cerebral, ya que pueden ser producidos sólo por la fiebre sin que haya patología cerebral.⁴⁶ Fotofobia fue referida por la mitad de los pacientes, sin embargo se considera que no es una manifestación, por lo menos de los pacientes con malaria cerebral.⁴⁶

Aparte de la paciente que se presentó con sangrado vaginal por un aborto incompleto, no hubo otros pacientes con sangrado. La presencia de sangrado del tubo digestivo es considerada una manifestación de malaria severa. Se lo considera una consecuencia de erosiones o ulceraciones agudas relacionadas al estrés.⁵⁰ La hemorragia digestiva se ha asociado también al uso de corticosteroides, los cuales están contraindicados en el tratamiento de la malaria cerebral.^{51,52}

Funciones vitales (Tabla 5).

Con referencia a las funciones vitales, casi la mitad de los pacientes (45.7%) estaba afebril al momento del diagnóstico. Esto es similar al 50% descrito por O'Holohan³⁴ y sirve para resaltar el hecho de que no es necesario esperar a que el paciente esté con fiebre para hacer el examen de la gota gruesa. La hiperpirexia, catalogada como temperatura rectal mayor de 40°C, se considera una manifestación de malaria severa.⁴⁵ Por lo menos dos pacientes cumplieron con este criterio, pero por lo demás no presentaron un cuadro severo. El delirio y cambios leves del comportamiento se pueden presentar con temperaturas elevadas entre 39.5°C y 42°C.^{35,45} Temperaturas elevadas en los niños pueden producir convulsiones, lo cual debe diferenciarse de la malaria cerebral.⁴⁶

Casi la totalidad de los pacientes (96.2%) presentó polipnea. Esta fue debida probablemente a una combinación de fiebre más anemia, ya que no hubo evidencia clínica de neumonía ni de insuficiencia respiratoria por edema agudo pulmonar. La malaria produce frecuencias respiratorias por encima de los límites para considerar una infección aguda del tracto respiratorio bajo.³³

Ningún paciente presentó bradicardia y sólo la décima parte de ellos presentó taquicardia, la que puede explicarse por la fiebre y la anemia.

No hubo pacientes con hipertensión arterial. El 19.8% tuvo una presión sistólica menor de 100mmHg, comparado con 31.3% en la serie de Kean.³² Se ha considerado un criterio de malaria severa la ocurrencia de una presión sistólica menor de 80mmHg con signos de falla circulatoria. Sólo 6 pacientes tuvieron una presión sistólica entre 75 y 80mmHg, pero sin signos de falla circulatoria. Se describe que la presión arterial generalmente está en el nivel normal bajo. A esto contribuye la deshidratación de los pacientes. Se ha descrito colapso circulatorio o "shock" en estos pacientes, debido generalmente a bacteriemia por Gram-negativos, hemorragia gastrointestinal, edema pulmonar o acidosis metabólica. Muy rara vez se observa falla miocárdica o arritmias cardíacas a pesar del secuestro de los parásitos en los vasos sanguíneos miocárdicos.^{46, 50}

Signos físicos (Tabla 6).

Con referencia a los hallazgos al examen físico, un paciente se encontraba en aparente mal estado de hidratación. Esto nos indica, como mencionamos anteriormente, que los pacientes representaban casos de malaria leve, no complicada. Tres cuartas partes de los pacientes llegaron deshidratados, como consecuencia de la fiebre, sudoración, diarrea, vómitos y/o pobre reposición de líquidos, lo que contribuye a la hipotensión ortostática.

La mayoría de los pacientes presentó algún grado de palidez, siendo ésta marcada en el 20.0%, lo que se asocia al grado de anemia, según veremos más adelante. Entre las enfermedades infecciosas que producen fiebre y anemia en nuestro medio, malaria y bartonelosis son las principales a considerar.

Un paciente presentó edema de miembros inferiores, lo cual podría tener varias etiologías, entre ellas la hipoalbuminemia, lo que no se corroboró en este caso o la estasis sanguínea por el secuestro de los glóbulos rojos parasitados en la circulación capilar. Otro paciente con un cuadro leve y sin hipoalbuminemia, no incluido en esta serie también presentó edema de miembros inferiores. Un hallazgo interesante en un paciente fue la presencia de una erupción

dérmica pápuloeritematosa y pruriginosa, la cual también ha sido descrita en un paciente por Kean.³² Esta no es una manifestación reconocida de la malaria y podría ser consecuencia de una reacción a algún medicamento ingerido previamente, presentándose como urticaria. Se ha descrito también erupciones petequiales en pacientes con malaria.³³

Pocos pacientes presentaron signos respiratorios (roncantes, sibilantes, crepitantes) pero sin indicar una complicación respiratoria importante, lo cual ha sido descrito anteriormente.²⁶ El compromiso respiratorio más temido es el edema pulmonar no cardiogénico, el cual se presenta en casos de malaria severa, es grave y usualmente fatal. Puede ocurrir súbitamente después de uno o dos días de iniciado el tratamiento en adultos.^{43,46} Es causado frecuentemente por sobrehidratación durante el tratamiento,^{46,53} por lo que se debe ser muy cuidadoso en la terapia hídrica, pero la mayoría de los pacientes tiene una presión venosa central o una presión de cuffa pulmonar normal o reducida.^{55,56,57,58,59} La evidencia sugiere que es el resultado de un incremento en la permeabilidad capilar pulmonar con formación de membranas hialinas.^{50,56}

Ningún paciente presentó compromiso cardíaco. El problema cardiovascular más común fue la hipotensión arterial, la cual ya ha sido comentada anteriormente. La función miocárdica

está conservada y no se ha documentado insuficiencia ventricular izquierda primaria.⁵⁰

La linfadenomegalia no es una característica de la malaria y su presencia debe orientar a buscar otra etiología para la fiebre.²⁶ Muy pocos pacientes presentaron ganglios cervicales, epitrocleares o axilares.

La hepatomegalia (5.1%) y la esplenomegalia (13.8%) fueron hallazgos poco frecuentes, predominando la esplenomegalia, lo que coincide con lo descrito en otros estudios.^{26,35} Los porcentajes de esta organomegalia coinciden con otras descripciones,³⁴ pero en otros casos se describe esplenomegalia en aproximadamente la mitad de los pacientes y hepatomegalia en un tercio o más.^{32,36} Cualquiera de estos signos puede estar ausente en el primer examen físico, como en la mayoría de estos pacientes, por eso es importante palpar el abdomen durante el seguimiento.²⁶ Estos porcentajes bajos de hepato-esplenomegalia pueden ser debidos a que la mayoría de los pacientes acudió en la primera semana de la enfermedad (Tabla 1). Estos hallazgos también dependen del grado de endemicidad de la enfermedad. En zonas de alta endemicidad es frecuente que las personas, especialmente niños, tengan esplenomegalia y hepatomegalia aun estando asintomáticos. El porcentaje de niños de 2 a 9 años de edad con esplenomegalia, denominado índice esplénico, se utiliza para definir el grado de endemicidad en un área determinada.^{4,50} En los adultos en

cambio, en estas zonas endémicas, el tamaño del hígado y del bazo disminuye⁶¹. Se ha demostrado que la esplenomegalia en la malaria por *P. falciparum* se asocia con un aumento de la filtración esplénica y se acompaña de una destrucción de los eritrocitos infectados, contribuyendo a la defensa del hospedero, lo que queda de manifiesto por el efecto deletéreo de la esplenectomía en pacientes con malaria.⁶²

Una cuarta parte de los pacientes presentó dolor a la puño-percusión lumbar (27.2%), lo cual podría ser explicado por la lumbalgia, dependiendo de su severidad y, en algunos casos, por una infección urinaria concomitante como se mencionó anteriormente.

La presencia de síntomas y signos respiratorios, gastrointestinales o urinarios son de poca ayuda debido a que confunden el diagnóstico al orientar la atención hacia órganos específicos.³⁶ Las formas clínicas de síndrome bronquial agudo y de gastroenteritis también han sido descritas en la malaria por *P. vivax* en el 3% de los pacientes,⁶³ así como los síntomas urinarios hasta en el 93.9% de pacientes varones.³³ Por lo tanto, es importante resaltar el hecho de que en un paciente procedente de un área endémica, debe considerarse la posibilidad de malaria (por *P. falciparum*) aunque los síntomas y signos orientan a infecciones de otros órganos, especialmente los mencionados anteriormente y el sistema nervioso central.

Hallazgos de laboratorio.

Con referencia a la anemia (Tabla 7), la mitad de los pacientes (varones 55.8% y mujeres 58.8%) presentó anemia. Muy pocos (2.9%) presentaron una anemia marcada (hematocrito menor de 20%), pero ninguno llegó a tener menos de 15%, lo que constituye uno de los criterios actuales de malaria severa,⁴⁵ ya que en 1986 se consideraba como criterio de severidad un hematocrito menor de 20%.⁵⁴ Esto dependerá de la población que se estudie y de la rapidez con que se desarrolle la anemia.

La incidencia de la anemia en la malaria varía entre 20% y 56.7%,^{18,55} similar a la encontrada en este estudio (57.9%). Por lo tanto, un buen porcentaje de pacientes se presenta sin anemia a pesar de tener una enfermedad que destruye glóbulos rojos. Esta incidencia podría ser mayor si consideramos que algunos pacientes tuvieron hematocritos mayores que el valor normal superior para su sexo, lo que aunado a la orina concentrada indicaría una hemoconcentración por deshidratación. En pacientes que no están anémicos al iniciar el tratamiento se observa una caída de la hemoglobina que corresponde, en magnitud y temporalmente, a la desaparición de los parásitos después del tratamiento. El nivel de hemoglobina puede continuar disminuyendo por un período

variable después de la desaparición de los parásitos de la circulación.^{7,66}

La anemia en pacientes con malaria por *P. falciparum* es multifactorial. A la disminución del hematocrito contribuye en primer lugar la rehidratación del paciente.⁷ Como causas de la anemia se cita la destrucción intravascular de los glóbulos rojos parasitados como parte del ciclo del parásito, la destrucción extravascular en el bazo y en la médula ósea tanto de eritrocitos parasitados como no parasitados y una eritropoyesis inefectiva con disminución de la incorporación del hierro en los precursores eritrocíticos. Se ha observado estos cambios hasta 25 días después de iniciado el tratamiento y son los responsables de que la anemia sea de una magnitud mayor que la esperada de acuerdo al grado de parasitemia y de una duración posterior a la desaparición de la parasitemia.^{7,62,66,67} Si bien es común encontrar una prueba de antiglobulina Coombs directa positiva, no existe evidencia de una anemia hemolítica autoinmune^{7,66}.

La mayoría de los pacientes (62.5%) presentó un índice de producción medular bajo (< 0.5%) (Tabla 8). Este índice de producción medular bajo para el grado de anemia es compatible con una eritropoyesis inefectiva, como está descrito en otros estudios y por los hallazgos en la médula ósea.^{7,66,67,69} Una vez que la parasitemia desaparece, ya sea espontáneamente o por efecto del tratamiento, ocurre una reticulocitosis

marcada. Esto sugeriría que los parásitos, de alguna manera, son los responsables de la inhibición de la eritropoyesis o de la supresión de la liberación de células nuevas hacia la circulación periférica.^{7,65}

Adicionalmente, hay otros factores independientes de la malaria que podrían contribuir a esta anemia. Los pacientes podrían tener otras patologías, incluyendo deficiencia de hierro o de folatos e infecciones bacterianas o parasitarias asociadas. Por lo tanto es difícil determinar el grado en que la malaria está contribuyendo a la anemia.⁶⁶

Con referencia al recuento de leucocitos (Tabla 9), la mayoría de los pacientes (73.7%) tuvo un recuento normal y una cuarta parte presentó leucopenia. Esto coincide con los hallazgos de otros autores, quienes consideran que la leucocitosis no es una característica de la malaria aguda después del segundo día de enfermedad⁶⁵ y que la leucopenia es frecuente.^{25,46} Los porcentajes varían ligeramente de acuerdo a una variación leve en los rangos considerados normales.⁶⁹ El menor número de leucocitos en esta serie fue de 2,300/mm³ pero en otros casos ha llegado a 1,100/mm³.⁷⁰ La presencia de leucocitosis se ve en pacientes con malaria severa aun en ausencia de infección bacteriana secundaria detectable y es considerada un signo de mal pronóstico cuando es mayor de 12,000/mm³ en adultos⁵⁴ y de 15,000/mm³ en niños.⁴⁶ Se ha considerado que el número total de neutrófilos está

incrementado pero que, debido a que la mayoría de las células se encuentran en el bazo, el recuento de neutrófilos periféricos es normal o bajo.⁵⁵

En esta serie, la tercera parte de los pacientes presentó una desviación a la izquierda (incremento en el número de bastonados), al igual que lo descrito por Reilly y Barrett.⁶⁴ Es decir, un hallazgo frecuente en el hemograma es un recuento de leucocitos normal o leucopenia con desviación a la izquierda, lo cual puede desviar la atención hacia una fiebre tifoidea.^{62, 63}

Los eosinófilos se encontraron aumentados en un tercio de los pacientes. En otro estudio se ha descrito un porcentaje de eosinofilia menor, de 6.7%, pero que incrementó a 33% después del tratamiento. El elevado porcentaje de eosinofilia en los pacientes de Yurimaguas tal vez se deba al alto grado de parasitosis intestinal en la zona, ya que está descrito que la malaria no es una causa de eosinofilia.²⁶

Sólo dos pacientes presentaron monocitosis. En algunos estudios se describe monocitosis hasta en 19% de los pacientes⁶⁹ y que estos monocitos pueden contener pigmento malárico;²⁵ en otros casos no se ha encontrado monocitosis.⁶⁸

En cuanto a los linfocitos, ningún paciente presentó linfocitosis y menos de la quinta parte (17.8%) presentó

linfopenia. Lo que se describe en la literatura se refiere especialmente a la presencia de linfocitos atípicos. Sólo un paciente en esta serie presentó 2% de linfocitos atípicos. Algunos autores han descrito que la malaria es considerada una causa dudosa de linfocitosis atípica.⁷⁴ Sin embargo en otro estudio se encontró linfocitos atípicos en 29 de 30 pacientes, variando desde unos cuantos a más de 8% del recuento de leucocitos, representando en la mayoría de los casos más del 6% de las células mononucleares y en un tercio de los casos más del 20%.⁵⁵

No se pudo hacer un recuento de plaquetas en este estudio porque no había personal calificado para hacerlo. Sin embargo la presencia de trombocitopenia es un hallazgo frecuente en la malaria, habiendo sido descrita en 80 a 97% de los pacientes, tanto en la malaria por P. vivax como por P. falciparum. En 40 a 50% de los pacientes con trombocitopenia ésta llega a niveles severos ($< 60,000/mm^3$) pero generalmente no se asocia a sangrado ni hay correlación con la densidad parasitaria. Puede verse en pacientes con esplenomegalia o sin ella, aunque es más pronunciada en los primeros. Eventualmente puede llegar a niveles tan bajos como $11,000/mm^3$ en cuyo caso se acompaña de sangrado.^{65,70}

Se ha demostrado la presencia del Plasmodium vivax dentro de las plaquetas por microscopía electrónica,⁷² lo que podría disminuir la sobrevivencia de éstas.⁶⁵ En casos no complicados la

trombocitopenia no se asocia a coagulación intravascular diseminada y entre otros mecanismos para su producción se considera un aumento en la destrucción de las plaquetas por el sistema retículoendotelial hipertrofiado, especialmente el bazo, probablemente asistido por una alteración inmunológica de las mismas.^{44,70,73} Adicionalmente se ha detectado que ocurre una activación plaquetaria durante la infección malárica, con liberación de concentraciones elevadas de proteínas plaquetarias, asociada a una tendencia incrementada a lisarse.⁷⁴

Con referencia a la glicemia, una cuarta parte de los pacientes presentó hipoglicemia (Tabla 10). Se ha descrito hipoglicemia en pacientes con malaria por *P. falciparum* y se le considera un criterio de malaria severa cuando es menor de 40mg/dL en sangre total, lo que equivale a 47mg/dL en suero.^{46,75,76,77} Pocos pacientes (8.0%) cumplieron con este criterio. Es más frecuente en pacientes con malaria severa, en gestantes, en pacientes que reciben quinina,^{46,75} y en niños.^{46,75} La mayoría de los pacientes de esta serie no pertenecía a estos grupos y sin embargo presentaron hipoglicemia. Clínicamente puede pasar inadvertida porque sus manifestaciones se confunden con las de la malaria misma.⁴⁶ La hipoglicemia se presenta sin que haya hiperinsulinemia,⁷⁵ pero en pacientes que reciben quinina ésta induce una secreción exagerada de insulina que produce hipoglicemia.⁷⁵ Ninguno de los pacientes de esta serie

recibió quinina para el tratamiento de la malaria. Adicionalmente se ha encontrado un efecto aditivo entre la linfotoxina (una citocina que se origina en las células T) y el factor de necrosis tumoral (de pacientes con malaria por *P. falciparum*) en la producción de hipoglicemia en ratones.⁷⁶ En casos de malaria severa la hipoglicemia puede ser recurrente y se asocia a una elevada letalidad.^{75,77} Si bien la hipoglicemia debe ser tratada, pocos pacientes con malaria cerebral concomitante mejoran clínicamente al corregirla.^{77,78} Finalmente, la hipoglicemia puede ser asintomática,⁸⁰ lo que probablemente ocurrió en estos pacientes, sin descartar la posibilidad de consumo de la glucosa de la muestra.

Sólo 3 pacientes presentaron un aumento de la creatinina menor de 3.0mg/dL (Tabla 10). La presencia de oliguria que no mejora con la rehidratación, unida a una creatinina sérica mayor de 3.0mg/dL es un criterio de malaria severa.¹⁶ La insuficiencia renal aguda es una complicación rara en la malaria por *P. falciparum*,¹⁸ pero una elevación de la creatinina es más frecuente en infecciones no complicadas.^{32,35} La deshidratación puede contribuir a la insuficiencia renal aguda en algunos pacientes,^{18,35} pero se debe tener cuidado en no sobrehidratar a los pacientes ya que esto puede precipitar un edema pulmonar agudo.⁴⁷ El compromiso renal generalmente es transitorio, pero algunos pacientes progresan a una insuficiencia renal aguda establecida.⁵⁰ Los hallazgos histopatológicos en los riñones

de estos pacientes han sido mínimos o leves.⁸¹ La presentación clínica y el patrón bioquímico son de una necrosis tubular aguda y los estudios radiológicos y del flujo sanguíneo cortical renal han mostrado una disminución de la perfusión cortical renal.^{46,50}

No se pudo determinar enzimas por el problema de que deben ser procesadas in situ y esto no lo realizan en el Hospital de Yurimaguas. Sin embargo, se ha descrito una elevación modesta de las transaminasas hasta en dos tercios de los pacientes con malaria por P. falciparum,^{26,32,36,82} en cambio la fosfatasa alcalina generalmente está normal o a veces elevada.^{26,32} Aunque puede haber compromiso de la función hepática^{10,47} nunca se encuentra signos clínicos de insuficiencia hepática a menos que haya una hepatitis viral concomitante.⁴⁶ Los hallazgos histológicos predominantes son la hiperplasia de las células de Kupffer y la presencia del pigmento malárico.^{36,82}

Las bilirrubinas total e indirecta estuvieron dentro de los límites normales en todos los pacientes. Sólo la bilirrubina directa estuvo discretamente elevada en pocos pacientes (6.3%), como en otros estudios, indicando disfunción del hepatocito.^{39,83} En otros casos se describe que el incremento es mayor en la bilirrubina indirecta debido a la hemólisis.^{26,39,46}

Al evaluar las proteínas (Tabla 11) vemos que sólo 6.3% de los pacientes presentó hipoproteïnemia, pero el 30.4% presentó hipoalbuminemia. Esta diferencia puede explicarse porque el 31.0% presentó una hipergammaglobulinemia. Esto se ha descrito frecuentemente en pacientes con infecciones maláricas repetidas.²⁵ La hipoalbuminemia es un hallazgo casi universal en la malaria severa⁴⁶ y puede contribuir a la formación del edema pulmonar o del edema en otras localizaciones.⁴⁷ La malaria produce un aumento policlonal marcado de las inmunoglobulinas M, G y A, especialmente la IgM.^{26,44,54,55} Los anticuerpos aparecen una semana después de que los parásitos son detectables en la sangre periférica.⁴⁴

En las áreas endémicas se alcanza niveles máximos de IgG en la edad adulta temprana, pero los niveles de IgM continúan aumentando a través de la adultez debido a la exposición al parásito, a pesar de que las personas son inmunes funcionalmente. En roedores se ha demostrado que hay una activación policlonal de las células B durante la infección malárica, pero que es un fenómeno dependiente de las células T.⁶⁶

Sólo una pequeña parte de esta inmunoglobulina incrementada tiene especificidad contra el Plasmodium. Se ha detectado diferentes tipos de autoanticuerpos en pacientes con malaria y en poblaciones de zonas endémicas de malaria, pero las enfermedades autoinmunes son raras.⁶⁶ Se ha descrito

reacciones serológicas falso-positivas, como factor reumatoideo, VDRL, aglutininas heterófilas y aglutininas frías.³⁵ Dentro de este incremento policlonal de las globulinas gamma, un paciente presentó una gammopatía monoclonal de etiología no precisada.

Con referencia al examen de orina (Tabla 12), la mayoría de los pacientes presentó una orina concentrada al momento del diagnóstico, lo que evidencia cierto grado de deshidratación. Leucocituria fue un hallazgo importante (55.3%), incluso con leucocitos aglutinados. En otro estudio se describe leucocituria en un tercio de los pacientes.³² También fue frecuente la presencia de hematuria microscópica (38.2%). Se describe hematuria microscópica en algunos pacientes con insuficiencia renal aguda y se ha descrito glomerulonefritis aguda en algunos pacientes.⁵⁰ En la malaria por *P. vivax* también se ha encontrado leucocituria en la cuarta parte y hematuria microscópica en un bajo porcentaje (6.6%) de pacientes varones.³³ El hecho de que un porcentaje importante de los varones presentara leucocituria y hematuria descarta la posibilidad de contaminación de la muestra de orina. El hallazgo de leucocituria orienta a pensar en una infección del tracto urinario, especialmente en las áreas endémicas donde este diagnóstico se basa sólo en el sedimento urinario, ya que no se procesa cultivos bacteriológicos, más aún si el paciente tiene molestias urinarias. Es importante tener esto en consideración para no descartar el diagnóstico de malaria ante

este hallazgo. Si bien se detectó hemoglobinuria en algunos pacientes, en ningún caso se presentó la "fiebre de aguas negras", que indica una hemólisis masiva y es un criterio de gravedad de la enfermedad,⁴⁶ pero que no necesariamente significa que haya deterioro de la función renal.^{44,47} Fue frecuente encontrar proteinuria leve (61.5%) y probablemente está relacionada a los efectos de la fiebre y/o a depósitos glomerulares de complejos inmunes de malaria.²⁶ También se encontró urobilinógeno en la orina en la mayoría de los pacientes, lo cual es un hallazgo frecuente.³⁹

Con referencia al recuento de parásitos/mm³ al momento del diagnóstico (Tabla 13), casi todos los pacientes (96.8%) tuvieron menos de 50,000 parásitos (anillos)/mm³ (< 1% de glóbulos rojos parasitados). Ningún paciente llegó a 100,000 anillos/mm³. El criterio de severidad considerado por la Organización Mundial de la Salud es una parasitemia mayor de 250,000/mm³ (hiperparasitemia) o del 5% de eritrocitos en un paciente sin anemia.^{46,64} Sin embargo, cuando se supera los 100,000/mm³ (2% de eritrocitos) el paciente está en riesgo de presentar complicaciones o cuadros severos.^{26,47} Por otro lado, la relación entre la parasitemia y la severidad del cuadro clínico varía en diferentes poblaciones y en diferentes grupos de edad. Las personas semimmunes pueden tolerar parasitemias elevadas y las no inmunes pueden presentar cuadros severos con parasitemias bajas.^{46,67}

Adicionalmente, el número relativo de parásitos que se encuentra en la sangre periférica (anillos) puede no representar la verdadera carga parasitaria, debido a que muchos eritrocitos parasitados están secuestrados en la microcirculación visceral.⁶⁶ No se debe esperar un paroxismo de malaria (escalofríos, fiebre) para obtener la muestra de sangre para el examen de gota gruesa, ya que puede encontrarse parásitos aunque el paciente esté sin fiebre, como ocurrió en casi la mitad de los pacientes y un retraso en el diagnóstico y tratamiento aumenta el riesgo de complicaciones para el paciente.²⁶ Sin embargo, debido a lo prolongado de la fiebre en la malaria por *P. falciparum*, cuando los parásitos están bien sincronizados uno puede examinar la sangre de un paciente febril y no encontrar parásitos (anillos) y en exámenes posteriores encontrar una parasitemia franca.^{46, 67, 68} Esto es muy importante porque, en un paciente con malaria severa uno espera encontrar una parasitemia elevada y el examen podría salir negativo, con la consiguiente demora en el diagnóstico y tratamiento y riesgo de muerte para el paciente. Si hay una sospecha fuerte de que el paciente puede tener malaria no debe retrasarse el tratamiento⁴⁶ y se debe repetir los exámenes de sangre con intervalos de pocas horas hasta establecer el diagnóstico o excluirlo razonablemente.¹⁰ El fenómeno de malaria cerebral confirmada en la autopsia con examen de sangre periférica negativo está bien reconocido.⁴⁶

A las 24 horas de tratamiento (Tabla 13), el recuento de los parásitos disminuyó en la mayoría pero aumentó en 13.6% de los pacientes. Aparte de las consideraciones mencionadas anteriormente, en el caso de cepas sensibles al tratamiento se describe comúnmente un período de 18 horas después de iniciado un tratamiento adecuado en que la parasitemia puede aumentar o permanecer constante para posteriormente ir disminuyendo progresivamente.⁸⁸ Una parasitemia a las 48 ó 60 horas de iniciado el tratamiento, mayor que la parasitemia al inicio del tratamiento, conlleva un alto riesgo relativo de falla terapéutica.⁸⁹ La mayoría de los pacientes (77.6%) tuvo un examen de gota gruesa negativo a Plasmodium a las 48 horas de tratamiento y en general el porcentaje de parasitemia fue menor. Esto no necesariamente significa que se haya eliminado el parásito, por las variaciones de la parasitemia con el tiempo que hemos mencionado. De allí la importancia de los controles diarios en la primera semana de tratamiento.

Rospuesta torapéntica

El tratamiento con cloroquina no es adecuado en estos momentos, especialmente porque el porcentaje de resistencia es elevado, por lo menos 54.7%, según los datos del Hospital en 1995 (Tabla 14). Además, algunos pacientes no completan el esquema de tres días de tratamiento y una cuarta parte no acude a sus controles posteriores, lo que impide detectar los

casos de resistencia en forma temprana. En cambio la resistencia a la sulfadoxina/pirimetamina es mucho menor, de sólo 13.1% (Tabla 15) y esta diferencia es significativa estadísticamente ($p < 0.001$). Esto es similar a lo encontrado en Piura en 1993,⁹⁰ con 35.4% de resistencia a la cloroquina y 6.4% de resistencia a la sulfadoxina/pirimetamina, no habiendo diferencia significativa con Yurimaguas ($p > 0.05$). Una resistencia tan elevada indica que hay muchas fallas al tratamiento, lo que puede traer consigo que la población afectada pierda confianza en el sistema oficial de salud y acuda a medicadores alternativos o se trate por su cuenta, con el riesgo de que el tratamiento sea inadecuado o incompleto. Esto último puede provocar un agravamiento de la enfermedad y la muerte o, si el paciente se cura, que estos casos no sean contabilizados por el sistema oficial de salud y se pierda el control de la situación. Por otro lado estos tratamientos inadecuados podrían favorecer la selección y la diseminación de las cepas resistentes.⁹¹ Emplear la combinación sulfadoxina/pirimetamina como medicamento de primera línea sería una buena opción ya que el porcentaje de cepas resistentes es mucho menor (Tabla 15), el medicamento es económico y el esquema es en dosis única, lo que asegura que se reciba el tratamiento completo. Adicionalmente, las cepas resistentes a esta combinación parecen tener una desventaja biológica en comparación con las sensibles.⁹¹ Esta podría ser la razón por la cual en un estudio reciente en Colombia, en un área donde la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina es

común, se encontró una resistencia baja a la combinación sulfadoxina/pirimetamina (10%), a pesar de que ésta ha sido empleada continuamente desde la década de 1980.⁹²

La malaria por Plasmodium falciparum es un problema muy serio. Es muy importante el diagnóstico oportuno y el tratamiento y seguimiento adecuados, de lo contrario podría tener muy serias consecuencias para el paciente. Por lo tanto esta posibilidad diagnóstica debe ser considerada ante cualquier paciente febril que haya estado en un área endémica en los últimos tres años, independientemente de dónde se presente el paciente.

El control de la malaria debe hacerse en forma integral, atacando al parásito mediante el tratamiento adecuado de los pacientes; atacando al vector, tanto en su estado larvario como adulto y combinando esto con medidas de protección personal para evitar el contacto con el vector. Para realizar esto es indispensable estudiar la dinámica de la transmisión de la malaria en sus componentes vectoriales, ambientales y humanos (factores de riesgo para adquirir malaria) a nivel local, para proponer una estrategia de control racional e integrada, considerando los diferentes puntos de ataque contra esta enfermedad.

V. CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes presentan un cuadro clínico que no es característico. La triada clásica de escalofríos intensos, fiebre y sudoración profusa se presentó en menos de la mitad de los casos, pero en forma diaria y en muy pocos casos interdiaria ("terciada clásica"). En un tercio de los pacientes los escalofríos y la fiebre diarios ocurren a la misma hora. Una tercera parte de los pacientes consultó por molestias diferentes a la fiebre.
2. Los pacientes pueden presentar síntomas y signos de compromiso de los aparatos respiratorio (irritación faríngea, tos, polipnea, crepitantes, roncales), digestivo (hiporexia/anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), urinario (disuria, puño percusión lumbar positiva) y del sistema nervioso central (confusión, letargia), que pueden traer confusión al orientar el diagnóstico hacia una infección de estos órganos específicos. Algunos pacientes pueden presentar edema periférico.
3. En los exámenes de laboratorio se puede detectar anemia, un índice de producción medular bajo, un recuento de leucocitos normal o leucopenia, desviación a la

izquierda, eosinofilia, hipoglicemia, elevación de la creatinina, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, leucocituria, hematuria y proteinuria.

4. La resistencia a la cloroquina es elevada, siendo mucho menor la resistencia a la combinación de sulfadoxina con pirimetamina.
5. Las causas principales de la demora del paciente en acudir a la consulta fueron la falta de accesibilidad geográfica a los servicios de salud, un tratamiento previo con cloroquina que pudo causar una mejoría transitoria pero no curó la enfermedad y la falta de conocimiento de la población sobre los riesgos de la enfermedad.

VI. RECOMENDACIONES

1. Difundir en el personal de salud a todo nivel los diferentes tipos de presentación de la enfermedad para que tengan una alta sospecha clínica, no sólo de malaria sino de malaria por P. falciparum, en cualquier paciente con un cuadro compatible que haya estado en un área endémica en los últimos 3 años, aunque tenga un foco aparente de infección.
2. Educar a la población acerca de la enfermedad y sus diversas presentaciones para que acudan a un servicio de salud a la brevedad posible y para que adopten medidas preventivas adecuadas. Asimismo hacer consciente a la población de la importancia de completar el tratamiento, cumplir con sus controles posteriores al tratamiento y de la necesidad de acudir a los servicios de salud si recrudecen los síntomas de la enfermedad.
3. Incrementar la cobertura de los servicios de salud para facilitar el acceso de la población a los mismos y utilizar un medicamento alternativo a la cloroquina como tratamiento de primera línea, el que podría ser la combinación sulfadoxina/pirimetamina por tener baja resistencia del parásito, ser económico y utilizable en dosis única. Adicionalmente, se debe capacitar al

personal de salud en el tratamiento de los pacientes con malaria por P. falciparum severa y complicada.

4. Es indispensable estudiar la dinámica de la transmisión de la malaria en sus componentes vectoriales, ambientales y humanos (factores de riesgo para adquirir malaria) a nivel local, para proponer una estrategia de control racional e integrada, considerando los diferentes puntos de ataque contra esta enfermedad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wyler DJ. Malaria - resurgence, resistance, and research. *N Eng J Med* 1983, 308(15):875-878.
2. Strickland GT. Malaria. Foreword. *Clin Trop Med Commun Dis* 1986, 1(1):ix-x.
3. Butler T, Warren KS, Mahmoud AAF. Malaria. *J Infect Dis* 1976, 133(6):721-725.
4. Spencer H. Epidemiology of malaria. *Clin Trop Med Commun Dis* 1986, 1(1):1-28.
5. World Health Organization. World malaria situation in 1992. Part 1. *Weekly Epidemiol Rec* 1994, 69(42):309-314.
6. Schlesinger PH, Krogstad DJ, Herwaldt BL. Antimalarial agents: Mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1988, 32(6):793-798.
7. Phillips RB, Pasvol G. Anemia of Plasmodium falciparum malaria. *Baillière's Clinical Haematology* 1992, 5(2):315-330.
8. Alecrim MGC, Alecrim WD, Albuquerque BC, Dourado HV, Wanasa MC. Resistência do Plasmodium falciparum na Amazônia brasileira à associação sulfadoxina mais pirimetamina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1982, 24(Supl.6)(6):44-47.
9. Gonzales F, Latorre C, Paredes M. Malaria por Plasmodium falciparum en Madre de Dios. *Diagnóstico* 1991, 28(5-6):76-79.
10. Bruce-Chwatt LJ. Historical outline. In, Bruce-Chwatt LJ ed. *Essential malarology*. 2nd. ed. London - William Heinemann Medical Books Ltd. 1985:1-11.
11. Cuzquén L. Epidemiología de la malaria en el Perú. *Diagnóstico* 1982, 10(4):177-187.
12. Programa Nacional de Control de la Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas, Ministerio de Salud.
13. Russac PP. La medicación radical colectiva, medida de ataque complementaria e imprescindible para lograr la erradicación de la malaria en la Amazonia peruana. - Enfoque epidemiológico de la malaria con énfasis en la región amazónica y evaluación epidemiológica de la aplicación del método triconjugado. Tesis Doctoral. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 1976.
14. Organización Panamericana de la Salud. Situación regional de la malaria en las Américas. *Bol Epidemiol* 1995, 16(3):10-14.
15. Cachay J, León L, Legua P, Cachay M, Franke E. Situación epidemiológica de malaria por P. falciparum en el foco de Zarumilla - Provincia Zarumilla - Sub-Región Tumbes - Región Grau. Libro de Resúmenes del V Congreso Panamericano de Infectología y II Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima - Perú. Abril de 1991. Tema libre II-28.

16. I Curso Integrado para Prevención y Control de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas. Ministerio de Salud. Lima, Perú. Diciembre 2-6, 1991.
17. Doctrina, normas y procedimientos para el control de la malaria en el Perú. Junio de 1994. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección del Programa de Control de Enfermedades Transmisibles - Control de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas. Ministerio de Salud, Lima, Perú.
18. Hall AP. The treatment of malaria. *Br Med J* 1976, 1:323-328.
19. Andrade JG, Andrade ALSS, Araujo ESC, Oliveira RM, Silva SA, Martelli CMT, Zicker F. A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of Plasmodium falciparum malaria in Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1992, 34(5):467-473.
20. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. Appendix 1. Selected statistical procedures. En: Lilienfeld AM y Lilienfeld DE, ed. *Foundations of epidemiology*. 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 1980:323-354.
21. Dinarello CA, Wolff SM. Pathogenesis of fever and the acute phase response. En: Mandell GL, Bennet JE y Dolin R ed. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, 1:530-536.
22. Mendis C, Gamage-Mendis AC, De Zoysa APK, Abhayawardena TA, Carter R, Herath PRJ, Mendis KN. Characteristics of malaria transmission in Kataragama, Sri Lanka: A focus for immuno-epidemiological studies. *Am J Trop Med Hyg* 1990, 42(4):298-308.
23. Aranha Camargo EM, Urbano Ferreira M, Krieger H, Plessman de Camargo E, Pereira Da Silva L. Unstable hypoendemic malaria in Rondonia (Western Amazon Region, Brazil): Epidemic outbreaks and work-associated incidence in an agro-industrial rural settlement. *Am J Trop Med Hyg* 1994, 51(1):16-25.
24. Lobel HO, Campbell CC. Malaria prophylaxis and distribution of drug resistance. *Clin Trop Med Commun Dis* 1986, 1(1):225-242.
25. Manson-Bahr PEC, Bell DR. Malaria and babesiosis. En: Manson-Bahr PEC y Bell DR ed. *Manson's Tropical Diseases*. 19th ed. London, Baillière Tindall, 1987:3-51.
26. Quinn TC, Strickland GT. Clinical manifestations of malaria. *Clin Trop Med Commun Dis* 1986, 1(1):127-170.
27. Lewis R, Lauersen NH, Birnbaum S. Malaria associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973, 42:696-697.
28. McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa. Its incidence and relationship to stillbirth and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983, 77: 232-244.

29. Mvondo JL, James MA, Sulzer AJ, Campbell CC. Malaria and pregnancy in Cameroonian women. Naturally acquired antibody responses to asexual blood-stage antigens and the circumsporozoite protein of Plasmodium falciparum. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, 86(5):485-490.
30. Greenwood BM. The microepidemiology of malaria and its importance to malaria control. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989, 83(Suppl):25-29.
31. Greenwood AM, Armstrong JRM, Byass P, Snow RW, Greenwood BM. Malaria chemoprophylaxis, birth weight and child survival. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, 86(5):483-485.
32. Kean BH, Reilly PC Jr. Malaria - the mime. Recent lessons from a group of civilian travelers. *Am J Med* 1976, 61:159-164.
33. Garrido S. Malaria. Perfil clínico y de laboratorio en pacientes del Centro Médico Naval. Tesis para optar al título de Médico-Cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 1992.
34. O'holahan DR. Clinical and laboratory presentation of malaria: An analysis of one thousand subjects with malaria parasitaemia. *J Trop Med Hyg* 1976, 79(9):191-195.
35. Elhassan IM, Hviid L, Jakobsen PH, Giha H, Satti GME, Arnot DE, Jensen JB, Theander TG. High proportion of subclinical Plasmodium falciparum infections in an area of seasonal and unstable malaria in Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 1995, 53(1):78-83.
36. Heineman NS. The clinical syndrome of malaria in the United States. A current review of diagnosis and treatment for American physicians. *Arch Intern Med* 1972, 129:607-616.
37. Guerra CJ. Malaria: Clínica y tratamiento. *Diagnóstico* 1982, 10(4):188-193.
38. Cabanillas O, Nayhua L, Aramburú J, Vasques L, Bejarano L, Chuy M, Chirinos J. Estudio de conocimientos y actitudes de malaria por P. falciparum en Pampa Hermosa - Loreto - Perú. Junio 1993. Libro de Resúmenes del III Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Lima - Perú. Setiembre de 1993. Tema Libre IV-21.
39. Geer JHS. The occurrence and diagnosis of malaria. *S Afr Med J* 1974, 48:1078-1084.
40. Butler T, Weber DM. On the nature of orthostatic hypotension in acute malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1973, 22:439-442.
41. Brooks MH, Malloy JP, Bartelloni PJ, Tigertt WD, Sheehy TW, Barry KG. Pathophysiology of acute falciparum malaria: I. Correlation of clinical and biochemical abnormalities. *Am J Med* 1967, 43:735-750.
42. Ministerio de Salud. Región de Salud de Lima. Fiebre tifoidea. Criterios para su diagnóstico y tratamiento. Manual elaborado por una comisión médica de la Región de Salud de Lima. Lima - Perú. 1980.

43. Gotuzzo E, Gonzales del Riego M, De la Puente A, Zegarra J. Fiebre tifoidea y gestación. Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Diagnóstico* 1981, 8(4):173-179.
44. Neva F, Sheagren JN, Shulman NR, Canfield CJ. Malaria: host-defense mechanisms and complications. *Ann Intern Med* 1970, 73:295-306.
45. Fletcher JR, Butler T, Kopriva CJ, Ratliff JL. Acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Arch Intern Med* 1972, 129:617-619.
46. World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990, 84(Suppl 2):1-65.
47. Hall AP. The treatment of severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977, 71:367-379.
48. De Silva HJ, Herath S, de Silva NR. Urinary frequency in *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, 86(2):137.
49. Rooth I, Björkman A. Fever episodes in a holoendemic malaria area of Tanzania: parasitological and clinical findings and diagnostic aspects related to malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, 86(5):479-482.
50. White NJ. Malaria. Pathophysiology. *Clin Trop Med Commun Dis* 1986, 1(1):55-90.
51. Warrell DA, Loareesuwan S, Warrell MJ, Kasemsarn P, Intaraprasert R, Bunnag D, Harinasuta T. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Eng J Med* 1982, 306(6):313-319.
52. Hoffman SL, Rustama D, Punjabi NH, Surampaet B, Sanjaya B, Dimpudus AJ, McKee KT, Paleologo FP, Campbell JR, Marwoto H, Laughlin L. High-dose dexamethasone in quinine treated patients with cerebral malaria: A double-blind placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1988, 158(2):325-331.
53. O'Dempsey TJD, McArdle TF, Laurence BE, Lamont AC, Todd JE, Greenwood BM. Overlap in the clinical features of pneumonia and malaria in African children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993, 87(6):662-665.
54. Ball AP. Dangers of high-dose quinine and overhydration in severe malaria. *Lancet* 1985, i:1453-1454.
55. Brooks MH, Kiel FW, Shoebly TW, Barry KG. Acute pulmonary oedema in *falciparum* malaria. A clinico-pathological correlation. *N Eng J Med* 1968, 279:732-737.
56. Pein JA, Rackow EC, Shapiro L. Acute pulmonary edema in *Plasmodium falciparum* malaria. *Am Rev Resp Dis* 1978, 118:425-429.
57. Martell RW, Kallenbach J, Zwi S. Pulmonary oedema in *falciparum* malaria. *Br Med J* 1979, i:1763-1764.
58. James MPH. Pulmonary damage associated with *falciparum* malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1985, 79:123-136.

59. Warrel DA, White NG, Locareesuwan S, Phillips RE, Warrell MJ, Bunnag D, Harinasuta KT. Dangers of high-dose quinine and overhydration in severe malaria. *Lancet* 1985, i:1453-1454.
60. Spencer HC, Strickland GT. Malaria. En: Strickland GT ed. *Hunter's Tropical Medicine*. 6th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1984:516-552.
61. McGregor IA. The development and maintenance of immunity to malaria in highly endemic areas. *Clin Trop Med Commun Dis* 1986, 1(1):29-53.
62. Locareesuwan S, Ho M, Wattanagoon Y, White NJ, Warrell D, Bunnag D, Harinasuta T, Wyler DJ. Dynamic alteration in splenic function during acute falciparum malaria. *N Eng J Med* 1987, 317(11):675-679.
63. Seclón J. Malaria en población pediátrica: Estudio clínico-terapéutico. Libro de Resúmenes del IV Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Lima - Perú. 1995. Tema libre 111-196.
64. World Health Organization. Malaria Action Programme. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986, 80(Suppl.):1-50.
65. Kuch YK, Yeo KL. Haematological alterations in acute malaria. *Scand J Haematol* 1982, 29:147-152.
66. Weatherall DJ, Abdalla S. The anaemia of *Plasmodium falciparum* malaria. *Br Med Bull* 1982, 38(2):147-151.
67. Dörner P, Dietrich M, Kern P, Horstmann RD. Ineffective erythropoiesis in acute human *P. falciparum* malaria. *Blut* 1983, 46:279-288.
68. Ruiz GW, Tokeshi G-SA, Pichilingüe PO. Malaria por *Plasmodium vivax*: Aspectos clínicos y hematológicos. *Rev Med Hered* 1994, 5(3):118-128.
69. Reiley CG, Barrett C. Leukocyte response in acute malaria. *Am J Med Sciences* 1971, 262(3):153-158.
70. Beale PJ, Cormack JD, Oldrey TBN. Thrombocytopenia in malaria with immunoglobulin (IgM) changes. *Br Med J* 1972, 1:345-349.
71. Wood TA, Frenkel EP. The atypical lymphocyte. *Am J Med* 1967, 42:923-936.
72. Pajardo LF, Tallent C. Malaria parasites within human platelets. *JAMA* 1974, 229:1205-1207.
73. Skudowitz RG, Katz J, Lurie A, Levin J, Metz J. Mechanisms of thrombocytopenia in malignant tertian malaria. *Br Med J* 1973, 2:515-517.
74. Essien EM, Ebbota MI. Platelet secretory activities in acute malaria (*Plasmodium falciparum*) infection. *Acta haemat* 1983, 70:183-188.
75. White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, Locareesuwan S, Warrell MJ, Krishna S, Williamson DH, Turner RC. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Eng J Med* 1983, 309(2):61-66.

76. White NJ, Miller KD, Marsh K, Berry CD, Turner RC, Williamson DH. Hypoglycaemia in African children with severe malaria. *Lancet* 1987, i:708-711.
77. Taylor TE, Wirima JJ, Molyneux MR. Hypoglycaemia and cerebral malaria (letter). *Lancet* 1990, 336:950-951.
78. Clark IA, Gray KM, Rockett BJ, Cowden WB, Rockett KA, Ferrante A, Aggarwal BB. Increased lymphotoxin in human malaria serum, and the ability of this cytokine to increase plasma interleukin-6 and cause hypoglycaemia in mice: implications for malarial pathology. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, 86(6):602-607.
79. Brewster D, Hill AVS, Kwiatkowski D, Greenwood B. Hypoglycaemia and cerebral malaria (letter). *Lancet* 1990, 336:951-952.
80. Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, Kietinun S, Karbwang J, Rackow C, Turner RC, Warrell DA. Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. *Lancet* 1985, ii:4-8.
81. Stone WJ, Hanchett JE, Knepshield JH. Acute renal insufficiency due to falciparum malaria. *Arch Intern Med* 1972, 129:620-628.
82. Ramachandran S, Perera MVP. Jaundice and hepatomegaly in primary malaria. *J Trop Med Hyg* 1976, 79:207-210.
83. Bartelloni PJ, Sheehy TW, Tigertt WD. Combined therapy for chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infection. Concurrent use of long-acting sulphamethoxine and pyrimethamine. *JAMA* 1967, 199:173-177.
84. Rosenberg EB, Strickland GT, Yang S-L, Whalen GR. IgM antibodies to red cells and autoimmune anemia in patients with malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1973, 22:146-152.
85. Abele DC, Tobie JE, Hill GJ, Contacos PG, Evans CB. Alterations in serum proteins and 19S antibody production during the course of induced malarial infections in man. *Am J Trop Med Hyg* 1965, 14:191-197.
86. Marsh K, Greenwood BM. The immunopathology of malaria. *Clin Trop Med Commun Dis* 1986, 1(1):91-125.
87. White NJ, Chapman B, Watt G. The effects of multiplication and synchronicity on the vascular distribution of parasites in falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, 86(6):590-597.
88. White NJ, Krishna S. Treatment of malaria: Some considerations and limitations of the current methods of assessment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989, 83(6):767-777.
89. Watt G, Shanks GD, Phintuyothin P. Prognostic significance of rises in parasitaemia during treatment of falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, 86(4):359-360.

90. Ricse C, Velarde J, Moscoso R, Chirinos J, Palacios A, Beingolea L, Clendenes M, Moya J, Vilchez A, Passara F, Becerra V, Villar R, Tejada V, Torres P, Lupaca G. Evaluación de la efectividad cloroquina primaquina y Fansidar-primaquina en el tratamiento de malaria por *Plasmodium falciparum*, Piura, Perú, 1993. Libro de Resúmenes del III Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Lima - Perú. Setiembre de 1993. Tema libre IV-20.
91. Peters W. Antimalarial drug resistance: An increasing problem. *Br Med Bull* 1982, 38(2):187-192.
92. Soto J, Martínez R, Ponschiffrey G, Dember J. Efficacy of Fansidar for acute uncomplicated malaria due to *Plasmodium falciparum* in Colombia. *Tran R Soc Trop Med Hyg* 1995, 89(3):306.

FICHA DE MALARIA

Fecha:..... NO Ficha:.....
 Apellidos y nombre:.....
 Sexo: M F Edad:.....
 Ocupación: a)agricultor b)su casa c)estudiante d)otro:.....
 Lugar nacimiento:..... Procedencia:.....
 Tpo. permanencia:..... Tpo. fuera del área endémica:.....
 Gestante: SI NO Tpo. gestación:.....
 Antecedente de malaria previo: SI NO Cuántas veces:..... PY PF Fm
 Profilaxis con CLO: SI NO Adecuado: SI NO Por qué:.....
 Otro: Efectos adversos:.....
 Consulta previa al dx.: SI NO Dx.:..... Tx.:.....

SINTOMAS

Síntoma que motiva la consulta:..... Asintomático: SI NO
 Tpo. enfermedad:..... Por qué demoró en venir:.....
 Escalofríos: SI NO Intensos(temblores): SI NO A la misma hora: SI NO
 Fiebre: SI NO Diaria: SI NO Interdiaria: SI NO
 Fiebre continua: SI NO A la misma hora: SI NO
 Sudoración: SI NO Profusa: SI NO Malestar general: SI NO
 Cefalea: SI NO Localización:..... Mareos: SI NO
 Mialgia: SI NO Localización:..... Lumbalgia: SI NO
 Artralgia: SI NO Localización:..... Tos: SI NO
 Faringitis(dolor): SI NO Dific.respir.: SI NO Fatiga: SI NO
 Confusión: SI NO Letargia : SI NO Fotofobia: SI NO
 Hiporexia: SI NO Anorexia : SI NO Sed aument.:SI NO
 Náuseas : SI NO Vómitos : SI NO Dolor abdom:SI NO
 Diarrea : SI NO Estreñimiento: SI NO Pérd. peso :SI NO
 Insomnio : SI NO Cisuria : SI NO Polaquiuria:SI NO

Orina oscura : SI NO Oliguria : SI NO Anuria :SI
NO
Hematemesis:SI NO Melena : SI NO Enterorrag.:SI NO
Día de enferm. de ictericia:..... Día de enferm. de comp. SNC:.....

HALLAZGOS FISICOS

TO:..... FR:..... FC:..... PA:.....
Estado general: B R M Estado de hidratación: B R M
Sudoroso: SI NO Aliento urémico: SI NO Palidez: SI NO
Palidez marcada: SI NO Boca; muget: SI NO Ictericia: SI NO
Linfadenomegalia:SI NO Localización: SM C A ET ING
Erupción dérmica:SI NO Tipo:.....
Respiratorio: N AN Dific.resp.: SI NO Aleteo nasal: SI NO
Dismin. MV:SI NO Crepitant. bibasales:SI NO Otros sx:SI NO.....
Cardiovascular: N AN ICC: SI NO
Abdomen: Hepatomegalia: SI NO cm drcd:.....
Esplenomegalia: SI NO cm drci:.....
Genitourinario: PRU ant: + - P. costo verteb: + - PPL: + -
Edema miembros inferiores: SI NO
Neurológico: Orientado: SI NO
Trast.conciencia: SI NO Delirio: SI NO Coma: SI NO
Meningismo: SI NO Temblor: SI NO Convuls: SI NO
Opistótonos: SI NO Ojos divergentes: SI NO
Desv. mirada conjug: SI NO Trismus:SI NO Bruxism:SI NO
Refl. cut.abdom:SI NO Clonus tcb:SI NO Babinski:SI NO
Fondo de ojo: Hemorragias: SI NO Edema de papila: SI NO

LABORATORIO

Hcto.: Hb: Retics: Normobl: IPM:
Leucocitos: Mielomonocitos: Basófilos:
Bastones: Monocitos:

TRATAMIENTO

Cloroquina: SI NO Completo: SI NO
Primaquina 3 tab.: SI NO Primaquina 14d: SI NO
Fansidar: SI NO
Clindamicina: SI NO Cuantos días:
Quinina: SI NO Tiempo:
Tratamiento hospitalizado: SI NO

Efectos adversos:.....
.....

EVOLUCION

Tiempo desaparición de fiebre (horas):
Tiempo desaparición de parasitemia (horas):
Mejoría evidente (horas):
Tiempo hospitalización:
Recaída: SI NO

Retratamiento: Fansidar: Clindamicina: Quinina:
Cloroquina: Otro:.....

OBSERVACIONES

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....