

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

MORTALIDAD POR MALARIA CEREBRAL EN POBLACIONES CIVILES Y MILITARES DE LA REPÚBLICA POPULAR DE ANGOLA

Dr. Armando Padrón Sánchez¹ y Dr. Leandro Talledo Ramos²

RESUMEN

La malaria cerebral es una afección grave que tiene una alta letalidad en África. Se estudiaron 191 casos con malaria cerebral a los cuales se les internó en el Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Militar Principal de la República Popular de Angola. La edad promedio fue de $32,14 \pm 12,74$ (38,75 %) civiles y 117 (61,27 %) militares. Los antecedentes patológicos más frecuentes fueron la malaria repetida (8,37 %) y la hipertensión arterial (6,28 %). El 83,78 % de los civiles provenía de puestos médicos privados y el 25,67 con tratamiento incompleto. El 50,42 % de los militares se remitía de los puestos médicos militares. El cuadro comatoso (48,16 %) y el convulsivo (18,32 %) fueron las formas de presentación más frecuentes. El quinino y la cloroquina constituyeron los fármacos más usados en el tratamiento de la malaria en la muestra, y se evidenció en el estudio el poder antimalárico de las quinolonas. El promedio de estadía fue de 21 ± 7 días. Las complicaciones más frecuentes fueron el estado convulsivo, la anemia severa y el *shock* séptico. El 55,40 de la muestra padecía alguna forma de desnutrición. El 59,54 % de los civiles y el 11,96 % de los militares fallecieron. La proporción de fallecimientos por malaria fue de 3:1. La temperatura, el nivel de parasitemia, la escala de Glasgow, la hemoglobina, los niveles de creatinina, la glicemia y las complicaciones fueron las variables de mayor significación con la variable mortalidad.

DeCS: MALARIA CEREBRAL/complicaciones; MALARIA CEREBRAL/mortalidad; CLOROQUINA; QUININA; ANGOLA.

Las manifestaciones cerebrales de la malaria son causadas, tanto por el daño directo del plasmodio, como por la propia respuesta fisiopatológica que desata el organismo ante una infección grave. Algunos síntomas constituyen una consecuencia de la multiplicación del plasmodio y

del daño en los capilares viscerales.¹ La lisis y aglutinación de hematíes liberan una sustancia fosfolipídica que interviene en el proceso de coagulación intravascular diseminado y formación de microtrombos que inducen la formación del factor de necrosis tumoral (TNF). El paludismo agudo com-

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

plicado debe verse como una modalidad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).^{2,3}

MÉTODOS

El estudio estuvo conformado por 191 casos diagnosticados de malaria cerebral que ingresaron en el Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Militar Principal de la República Popular de Angola durante los años 1996-1997, que cumplían los criterios de inclusión: a) estudio de la sangre en lámina periférica y gota espesa positiva con presencia de hematíes parasitados por *Plasmodium falciparum* ($> 50,00/\text{mm}^3$ ó $> 1 \times$ campo, establecido por la OMS), y b) cuadro neurológico severo con toma de conciencia, coma o cuadro convulsivo. Se confeccionó una planilla individual donde se reflejaron las variables objetos de estudio. Se conformó una base de datos con el programa STATISTICAL; para el análisis univariado entre mortalidad y las demás variables se utilizó la prueba de la t de student y la técnica de chi cuadrado. La regresión logística se empleó para el estudio de las relaciones multivariantes.

RESULTADOS

En el estudio, 167 (87,44 %) fueron masculinos y 24 (12,56 %) femeninos, 74 civiles (38,75 %) y 117 militares (61,25 %). Los antecedentes patológicos personales hallados fueron: la malaria repetida con 16 (8,37 %); la hipertensión arterial (HTA), 12 casos (6,28 %) y la diabetes mellitus, 3 (1,57 %). La distribución por grupos de edades se comportó: de 15 a 25 años 73 (38,21 %), de 26 a 35 años

61 (31,93 %), de 36 a 45 años 38 (19,83 %) y de 46 y más 19 (10,03 %). La media de la edad fue de 32,14 con una DE de 18,08.

El promedio de estadía de la muestra en la Terapia Intensiva fue de 21 ± 12 días. En la tabla 1 se observa la procedencia de los pacientes, así como las características del tratamiento indicado en el área pre-hospitalaria, donde 62 pacientes civiles (32,48 %) eran remisiones de puestos médicos privados no autorizados con tratamiento incompleto (lo que constituye el 83,78 % del total de civiles), 59 militares se remitieron de puestos médicos militares, para constituir el 50,42 % del total de la población militar y de clínicas privadas, 30 enfermos (15,70 %). El 25,67 % del total de la población civil tuvo una automedicación incompleta. No se presentó automedicación en los militares. La medicación extrahospitalaria más frecuente fue el sulfato de cloroquina (enteral y parenteral), el quinino (enteral y parenteral) y el fancidar (sulfato de piremetamida). El halfan (halofantrina) y la mefloquina se usaron con muy poca frecuencia. Los cuadros clínicos más frecuentes de expresión en la malaria cerebral fueron: el síndrome comatoso con 92 casos (48,16 %); el convulsivo, 35 (18,32 %); el “*shock* más coma” en 27 maláricos (14,17 %); la insuficiencia renal aguda, 14 (7,32 %); la “hipertermia maligna más convulsiones”, 12 casos (6,28 %) y el edema pulmonar agudo con trastornos de conciencia en 11 casos (5,75 %). El tratamiento anti-malárico más frecuente fue el quinino y el quinino más fancidar, así como el quinino más ciprofloxacina. En cuanto a la mortalidad 58 pacientes fallecieron (30,36 %) para una proporción de 3:1. De ellos 44 eran civiles (59,45 % de fallecidos en el grupo de civiles) y 14 eran militares (11,96 % de fallecidos en el grupo de militares). Las complicaciones más frecuentes fueron el

TABLA 1. *Procedencia y tratamiento antimalárico al momento del ingreso*

Procedencia	No.	% total	Civiles %	Militares %
Puestos médicos privados	62	32,48	83,78	16,22
Puestos médicos militares	59	30,89	-	50,42
Clínicas privadas	30	15,70	40,54	5,98
Tratamiento:				
Automedicación incompleta	19	9,94	25,67	4,27
Sin tratamiento previo	21	10,99	28,37	-
Fármacos más empleados:				
Cloroquina	122	63,87	-	-
Quinino	55	28,79	-	-
Fancidar	10	5,23	-	-
Mefloquina	3	1,58	-	-
Artemisina	1	0,53	-	-

Fuente: Registro de la investigación 1996-1997. Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Militar Principal de la República Popular de Angola.

estado convulsivo (51,83 %), la anemia severa con hemólisis (29,31 %), el *shock* séptico (12,56 %), la insuficiencia renal aguda (IRA) (4,18 %) y el fallo múltiple de órganos (FMO) (1,04 %). En la tabla 2 se expone el análisis estadístico univariado y multivariado de las variables incluidas en el modelo de regresión para el análisis de la mortalidad. Las variables que resultaron determinantes de mortalidad en el análisis multivariado son: no presencia de antecedentes previos de malaria, tratamiento antimalárico previo incompleto, procedencia de puestos médicos no autorizados, forma de presentación (coma combinado con algún deterioro de otro órgano), gota espesa de menos de 250 000/mm³ (5 x campo), hemoglobina menor de 5 g/L, temperatura superior a 40 °C, signos de insuficiencia de algún órgano, puntuación en la escala de Glasgow inferior a 6 y presencia de *shock*. En la figura 1 se muestra que cuando descendieron los niveles de parasitemia, disminuyó la temperatura corporal y aumentó la puntuación en la escala de Glasgow. La

figura 2 representa el comportamiento diario de los niveles medios de la parasitemia, creatinina, hemoglobina y glicemia en la muestra. En esta se observa el descenso marcado y sostenido de la parasitemia, los niveles de creatinina aumentan con un pico máximo sobre los días del 4 al 10, así como también descienden los niveles de la hemoglobina.

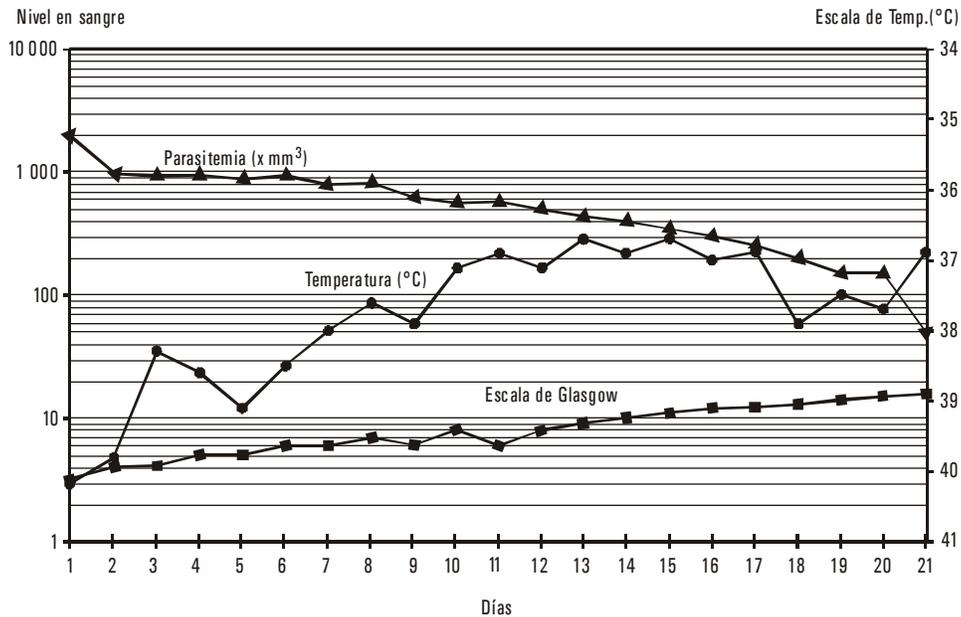
DISCUSIÓN

El 82,74 % desconocía padecer de alguna enfermedad previa y fue la malaria repetida la de mayor frecuencia. Este “factor de riesgo” no crea una verdadera inmunidad en el individuo, sino que va dañando progresivamente el sistema capilar y la perfusión de los tejidos y órganos.⁴ Otro antecedente fue la HTA, pues el 6,28 % resultó ser hipertenso. El 83,78 % de los civiles que se internaron provenía de puestos médicos privados, donde se les habían aplicado tratamientos incompletos y

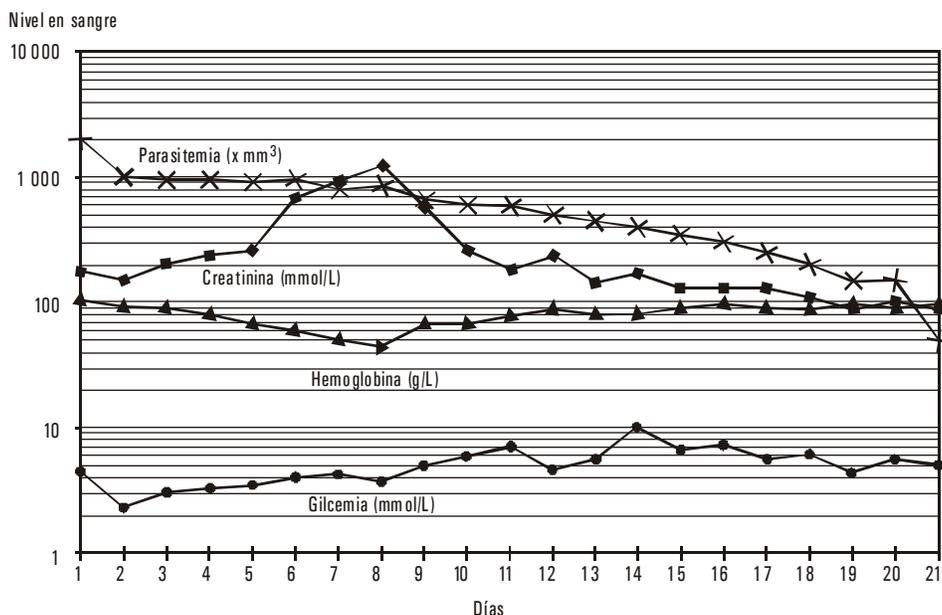
TABLA 2. Variables incluidas en el modelo de regresión logística para mortalidad intrahospitalaria

	Análisis univariado p	Razón de Disparidad*	Análisis multivariado p
Edad	< 0,001	1,04	< 0,001
Civil	< 0,001	0,58	0,06
No malaria anterior	< 0,0001	0,78	< 0,001
Tratamiento incompleto	< 0,001	0,98	< 0,002
Procedencia	< 0,006	3,21	< 0,0001
Coma más insuficiencia de un órgano	< 0,0001	29,34	< 0,0001
Coma más insuficiencia de un órgano	< 0,0001	2,34	< 0,0001
Parasitemia < 250 000 mm ³	< 0,0001	56,7	0,1
Puntuación en la escala de Glasgow < de 6 puntos	< 0,0001	1,67	< 0,0001
NS	0,78	0,1	
Temperatura	< 0,05	3,21	0,37
Glicemia	< 0,0001	19,67	< 0,001
Creatinina	< 0,0001	12,89	< 0,001
Hemoglobina	< 0,0001	34,56	< 0,0001
Distrés respiratorio			< 0,0001
Presencia de shock			< 0,001

* Traducción de "Odds ratio".



Fuente: Registro de la investigación, 1996-1997. Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Militar Principal de la República Popular de Angola.
FIG. 1. Distribución diaria de los valores medios: escala de Glasgow, temperatura y parasitemia.



Fuente: Registro de la investigación, 1996-1997. Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Militar Principal de la República Popular de Angola.
 FIG. 2. Distribución diaria de los valores medios: glicemia, hemoglobina, creatinina y parasitemia.

el 25,67 % había fracasado en la auto-medicación. El 50,42 % de la población militar fue remitida de los puestos médicos militares y el resto acudió espontáneamente al hospital, y fue la población militar la que mejores condiciones clínicas mostró al momento del ingreso, posiblemente por contar con un sistema de atención médica más organizado. Aunque para las tropas nativas de regiones endémicas de malaria no está indicada la quimioprofilaxis, algunas tropas foráneas usan la mefloquina como profilaxis durante sus maniobras en zonas endémicas.⁵ Los fármacos más usados contra la malaria están en dependencia de varios factores, pero uno muy importante es el económico; la cloroquina, el quinino y el fancidar son muy utilizados en la población y los más difundidos.⁶ La halofantrina, mefloquina y la aretermisina fueron las menos empleadas como medicación extrahospitalarias por sus costos más

elevados.^{7,8} El síndrome comatoso es el cuadro clínico más frecuente de comienzo de la malaria cerebral, con una puntuación en la escala de Glasgow variable que tiende a ser severa en las primeras horas a días.⁹ Si el daño cerebral es muy intenso puede instaurarse un cuadro convulsivo por irritación de la corteza.¹⁰⁻¹² El *shock*, la hipertensión maligna y la insuficiencia renal aguda son otras formas de combinación en el inicio de la malaria cerebral. La malaria complicada se ha tratado convencionalmente con cloroquina endovenosa o quinino.¹³⁻¹⁶ En el estudio el quinino en infusión fue el medicamento de elección y presentó el 100 % de efectividad en cuanto a la desaparición de los niveles de parasitemia en sangre. Se usó también las combinaciones de quinino más fancidar para evitar las recidivas. Las infecciones bacterianas asociadas fueron muy diversas

y tratadas con los grupos de antibacterianos. Las quinolonas modernas resultaron tener una efectividad marcada como antipalúdicos, incluso se observó menos recidiva en los pacientes en los que se usó como coadyuvante

del tratamiento. La cloroquina se utilizó sólo en casos de alergia o intolerancia al quinino. La mortalidad por malaria cerebral fue del 30,36 % cifra por debajo de lo reportado en la literatura médica.^{3,6,13,16}

SUMMARY

Cerebral malaria is a serious disease with high mortality rate in Africa. One hundred and ninety one cases of cerebral malaria were studied, which were admitted to the intensive care unit of the Principal Military Hospital of the People's Republic of Angola. Average age was $32,14 \pm 12,74$ (38,75%) civilians and 117 (61,27%) militaries. The most frequent pathological antecedents were repeated malaria (8,3%) and blood hypertension (6,28%). 83,78% of civilians came from private medical services and 25,67% with incomplete treatment. 50,42% of militaries was sent from military medical services. Comatose (48,16%) and convulsive (18,32%) pictures were the most common forms of occurrence. Quinine and chloroquine were the most used drugs in treating malaria in the sample; the anti-malaria capacity of quinolones was evidenced in the study. Average length of stay was 21 ± 7 days. The most common complications found were seizure, severe anemia and septic shock. 55,40% of the sample suffered from some sort of malnutrition. 59,54% of civilians and 11,96% of militaries died. The death ratio caused by malaria was 3 to 1. The most significant variables together with mortality were temperature, parasitism, Glasgow's scale, hemoglobin, creatinine levels, glycemia and complications.

Subject headings: MALARIA CEREBRAL/complications; MALARIA CEREBRAL/mortality; CHLOROQUINE; QUININE; ANGOLA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanchette PC. Cerebral malaria. *J Assoc Phys India* 1994;44(10):675.
2. Warrell DA. Cerebral malaria, clinical features, pathophysiology and treatment. *Ann Trop Med Parasitol* 1994;91(7):875-84.
3. Newton CR, Krishna SA. Severe falciparum malaria: current understanding of pathophysiology. *Ann Trop Med Parasitol* 1993;79(2):311-4.
4. White NJ. Not much progress in treatment of cerebral malaria. *Lancet* 1995;325(9128):594-5.
5. Wallace MR, Sharp TW, Soank BL. Malaria among United States troops in Somalia. San Diego: Department of Medicina. Naval Medical Center, 1995:203-14.
6. Geton BB, Mokela D, Narara A, Raiko QA. Resistance of plasmodium falciparum to amodiaquine and chloroquine in the New Guinea. *PNG Med J* 1995;39(1):16-22.
7. Kirby GC. The use of chloroquine in combination with artemisinin derivatives. *Trop Med Hyg* 1992;89(9):699-4.
8. Murphy SA, Warwry CW, Muargi IL. An open randomized trial artemether versus quinine in the treatment of cerebral malaria in Africa. *Trop Med Hyg* 1993;90(3):298-301.
9. Leopoldino JF, Fukujima MM, Gabbai AA. Malaria and stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;57(4):1024-6.
10. Dobbie MA, Craquey BL, Warum CN. Cerebrospinal fluid studies in malaria cerebral: and excitotoxic mechanism. *Am J Trop Med Hyg* 1996;62(2):284-9.
11. Aursudrkij B, Wilairafana P, Vannaphan S. Pulmonary edema in cerebral malaria. *South Asian J Trop Med Public Health* 1996;29(3):541-5.
12. Farooq SA, Khawaja MY. Fever an acute brief psychosis in developing countries. *Br J Psychiatr* 1995;175(7):586-7.
13. Chadee DD, Tilluckdharry CC. Imported cerebral malaria complicated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *West Indian Med* 1993;45(6):67-9.

14. Dolmans RJ, Thuma PE, Mabeza GF. A prospective study anemia in Africans with cerebral malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1996;93(5):527-4.
15. Cambrith BG, Jhon LI, Peter LK. Use of doxicliclina in the treatment of the cerebral malaria. *Trop Med Hyg* 1996;56(9):78-9.
16. Mabeza GF, Biemba G, Gordenth VR. Clinical studies of iron in malaria. *Acta Haematol* 1996;95(6):78-7.

Recibido: 2 de febrero del 2001. Aprobado: 21 de marzo del 2001.

Dr. *Armando Padrón Sánchez*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.