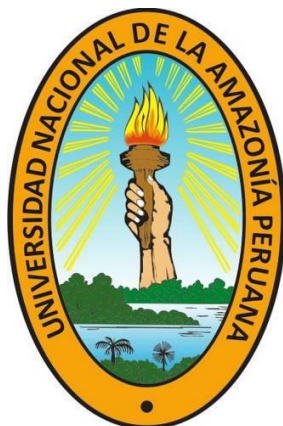


**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**“RAFAEL DONAYRE ROJAS”**



**UNAP**

**TESIS:**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y COMPLICACIONES DE LA  
COINFECCIÓN MALARIA-LEPTOSPIROSIS EN EL HOSPITAL  
REGIONAL DE LORETO Y HOSPITAL  
IQUITOS. 2015 - 2017**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

**BACH. ANDY PADILLA ARÉVALO**

**ASESOR:**

**MC. WILFREDO MARTÍN CASAPÍA MORALES, MSP**

**CO-ASESORA:**

**MC. GRACIELA ROCÍO MEZA SÁNCHEZ, MSP, Dra.©**

**IQUITOS-PERÚ**

**2018**

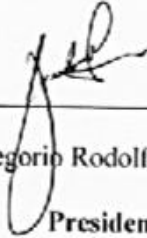
## ÍNDICE DE CONTENIDO

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Índice de Tablas .....                                                     | iii |
| Dedicatoria.....                                                           | iv  |
| Agradecimiento.....                                                        | vi  |
| Abstracto.....                                                             | vii |
| CAPÍTULO I .....                                                           | 7   |
| I. Planteamiento del problema .....                                        | 7   |
| II. Justificación.....                                                     | 10  |
| III. Objetivos.....                                                        | 11  |
| 3.1 Objetivo General .....                                                 | 11  |
| 3.2 Objetivos Específicos.....                                             | 11  |
| CAPÍTULO II.....                                                           | 12  |
| IV. Marco Teórico .....                                                    | 12  |
| 4.1 Antecedentes .....                                                     | 12  |
| 4.2 Marco Conceptual .....                                                 | 17  |
| 4.2.1 Teoría de Malaria.....                                               | 17  |
| 4.2.2 Teoría de Leptospirosis.....                                         | 23  |
| 4.3 Marco Normativo .....                                                  | 29  |
| V. Términos operacionales.....                                             | 30  |
| CAPÍTULO III.....                                                          | 43  |
| VI. Metodología.....                                                       | 43  |
| 6.1 Tipo de estudio.....                                                   | 43  |
| 6.2 Población y Muestra.....                                               | 43  |
| 6.2.1 Criterios de Inclusión.....                                          | 43  |
| 6.2.2 Ubicación, Tiempo y Espacio .....                                    | 43  |
| 6.2.3 Muestra y tamaño Muestral .....                                      | 44  |
| 6.3 Técnicas e Instrumentos .....                                          | 44  |
| 6.4 Procedimiento para recolección y procesamiento de la información ..... | 44  |
| 6.5 Procesamiento y análisis estadístico.....                              | 44  |
| 6.6 Aspectos éticos.....                                                   | 45  |
| 6.7 Limitaciones .....                                                     | 45  |
| CAPÍTULO IV .....                                                          | 46  |
| VII. Resultados.....                                                       | 46  |
| VIII. Discusión.....                                                       | 56  |
| IX. Conclusiones.....                                                      | 60  |
| X. Recomendaciones .....                                                   | 62  |
| XI. Referencias Bibliográficas.....                                        | 63  |
| XII. Anexos.....                                                           | 66  |

## ÍNDICE DE TABLAS

| <b><i>N°</i></b> | <b>NOMBRE DE TABLA</b>                                                                                                  | <b><i>PÁGINA</i></b> |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b><i>1</i></b>  | Características socio-demográficas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI | <b><i>46</i></b>     |
| <b><i>2</i></b>  | Características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI    | <b><i>48</i></b>     |
| <b><i>3</i></b>  | Características clínicas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI           | <b><i>50</i></b>     |
| <b><i>4</i></b>  | Exámenes de laboratorio al ingreso hospitalario de los pacientes con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI   | <b><i>52</i></b>     |
| <b><i>5</i></b>  | Complicaciones de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI                     | <b><i>54</i></b>     |
| <b><i>6</i></b>  | Tratamiento antimalárico de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI           | <b><i>55</i></b>     |
| <b><i>7</i></b>  | Tratamiento antibiótico de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI            | <b><i>55</i></b>     |

## JURADO CALIFICADOR Y DICTAMINADOR



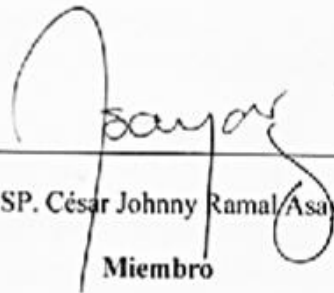
Mg. GE. Gregorio Rodolfo Heredia Quezada

**Presidente**



Mg. SP. Bessy del Pilar Ferreira Yong

**Miembro**



Mg. SP. César Johnny Ramal Asayag

**Miembro**



Mg.SP. Wilfredo Martín Casapia Morales

**Asesor**



Mg. SP. Graciela Rocío Meza Sánchez

**Co-Asesora**

## DEDICATORIA

*A mi madre Martha, por todo su esfuerzo y sacrificio  
por vernos realizados a mí y a mis hermanos...*

## AGRADECIMIENTO

*A Dios... por el regalo más bonito y preciado que me pudo dar, la vida. Por ser mi fiel  
compañero en los buenos y sobre todo en los malos momentos  
Gracias infinitas.*

*A mis maestros... por las enseñanzas impartidas durante mi formación académica  
para hacer de mí un profesional de éxito.*

*A todas los profesionales que de una u otra manera contribuyeron para la realización  
del presente trabajo de investigación  
Muchas gracias.*

## ABSTRACTO

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y COMPLICACIONES DE LA COINFECCIÓN MALARIA-LEPTOSPIROSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO Y HOSPITAL IQUITOS. 2015-2017

Aunque la coinfección malaria-leptospirosis es muy rara en diferentes partes del mundo, es frecuente en zonas u regiones tropicales como selva peruana. **OBJETIVOS:** determinar las características clínicas y las complicaciones de la coinfección malaria-leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015-2017. **METODOLOGÍA:** Es un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis. **RESULTADOS:** de los pacientes en estudio, 54.6% fueron mujeres, 42.4% tenían de 30-59 años, 48.5% procedían de zona rural, 53% ocupación estudiante/ama de casa, 43.9% grado de instrucción secundaria, 56.1% no tuvo antecedente de malaria, 81.8% reside o procede de zona endémica, 60.6% estaban parasitados por *P. vivax*. 33.3% de las mujeres fueron gestantes. Las características clínicas más frecuentes fueron, fiebre 95.5%, cefalea 90.9%, escalofríos 83.3%, seguidos de artralgia/mialgia 66.7%, náuseas y/o vómitos 62.1% e ictericia 56.1%. Las complicaciones más frecuentes fueron, Anemia 71.2%, ictericia 40.9%, Insuficiencia renal aguda 19.7%, además tres gestantes presentaron óbitación fetal. El esquema antimalárico más utilizado fue Artesunato más Clindamicina EV 62.1%. El antibiótico más utilizado fue ceftriaxona 53%. El 27.3% no recibió antibiótico. **CONCLUSIONES:** los pacientes con coinfección malaria-leptospirosis son en su mayoría mujeres de edad adulta que proceden de zonas rurales o endémicas de malaria y/o leptospirosis, sin antecedentes de malaria, parasitados en su mayoría por el *P. vivax*, se presentan como un síndrome icterico-febril o síndrome febril indiferenciado, que cursan con leucocitos variables, plaquetopenia, y transaminasas elevadas; que pueden presentar complicaciones como; anemia, ictericia, IRA u obitación fetal en gestantes. Una parte de los pacientes coinfectados se presentan como casos leves u oligosintomáticos.

**Palabras Claves:** malaria, leptospirosis, coinfección. Fuente: DeCSBireme.

## CAPÍTULO I

### I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde hace muchos años se ha venido documentando las coinfecciones entre la malaria y otras infecciones. La malaria y leptospirosis son enfermedades infecciosas de distribución mundial, la mayoría de estas infecciones asientan sobre las zonas tropicales y constituyen un reto para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno en muchos países.(1) Existen en el mundo numerosos programas destinados a reducir la carga global de malaria, el número de caso de malaria se redujo un 18% en el año 2015 (214 millones de casos) respecto al año 2000 (262 millones) a nivel mundial. Asimismo, el número de muertes a nivel mundial tuvo un descenso de 48%, de 839 000 a 438 000 entre los años 2000 y 2015 respectivamente.(2) La leptospirosis en cambio es una enfermedad bacteriana que afecta a los humanos y a otros mamíferos, constituye una zoonosis de amplia distribución mundial, las personas adquieren la enfermedad a través del contacto directo con orina de algún animal infectado o al ponerse en contacto con un ambiente contaminado con orina del animal infectante.(3) No se conoce la cantidad exacta de personas en el mundo que padecen de leptospirosis, los informes disponibles revelan incidencias que van desde 0.1- 1 por 100 000 habitantes en climas templados a 10- 100 por 100 000 habitantes en climas tropicales, sin embargo, en grupos de alto riesgo de exposición y durante los brotes, la incidencia puede llegar a más de 100 por 100 000 habitantes.(4)

Las Américas no está exento de malaria y leptospirosis, por el contrario, forma uno de los principales continentes con la más alta morbilidad y mortalidad de dichas afecciones. El número de casos de malaria en las Américas se redujo en un 74% el año 2015 (660 000) respecto al año 2000 (2'500 000), del mismo modo se disminuyó el número de casos de muertes por malaria en un 69%, de 1600 casos en el año 2000 a 500 casos en el año 2015.(2) Por otro lado estudios limitados sobre Leptospirosis han sugerido que las Américas ocupan el tercer lugar en incidencia media anual (12.5 por 100 000 habitantes) después del África y Pacífico Oriental respectivamente. En algunos lugares, la incidencia puede llegar a ser tan alta como 975 por 100 000 habitantes y se estima que de los pacientes hospitalizados el 17% sufre algún tipo de lesión pulmonar aguda, de los cuales el 25% llega a fallecer por dicha complicación. Los estudios existentes sobre leptospirosis



revelan que el África, Pacífico Oriental y las Américas tienen la más alta carga de morbilidad y que los niveles socioeconómicos más bajos se asocian con dicha morbilidad.(3)

En el Perú, el Ministerio de Salud a través del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades en el año 2017, hasta la semana epidemiológica 50, reportaron 52 686 casos de malaria, siendo la especie *P. Vivax* el responsable del mayor número de casos (71.6%) con un total de 40 120 casos, seguido por la especie *P. Falciparum* (23.8%) con 12 563 casos. El departamento de Loreto es una zona de alta endemicidad en malaria, reporta un total de 50 702 casos, representando el 92% del total de casos del Perú. Asimismo, a la misma semana epidemiológica, la entidad antes mencionada reportó un total de 9 casos de defunciones por malaria, 7 de los cuales pertenecen al departamento de Loreto.(5) Por otro lado, se han notificado 4 762 casos de leptospirosis hasta la semana epidemiológica 50 del año 2017, con una tasa de incidencia acumulada de 0.15 casos por 100 mil habitantes, representando el mayor número de casos reportados en los últimos cinco años. El departamento de Loreto ocupa el tercer lugar en incidencia de leptospirosis (después de Tumbes y Madre de Dios) con un total de 696 casos, y una incidencia de 0.6 por 100 mil habitantes. Del mismo modo dicha entidad notificó un total de 15 defunciones debido a Leptospirosis, Loreto representa el 33% de las defunciones con 5 casos.(5)

Como podemos observar, la malaria y la leptospirosis representan dos patologías infecciosas con una gran carga de morbilidad y mortalidad en el mundo, las Américas y el Perú. En el departamento de Loreto se consideran enfermedades infecciosas endémicas por su alta prevalencia e incidencia, aunado a ello la gran carga de mortalidad que representan en comparación con otros departamentos del país y que, debido a la sobreposición en los signos y síntomas, conlleva a un gran desafío para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, generando así mayor inversión de recursos humanos, mayores gastos para la salud y una mayor demanda de recuperación para las personas afectas.

Por consiguiente, dado que existe escasa evidencia científica sobre la asociación de estas dos patologías y debido a la gran afectación que representa para nuestra región y país, es necesario conocer los factores inmersos en la asociación entre malaria y leptospirosis. Por ello nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuáles son las características clínicas y las complicaciones de la coinfección Malaria-Leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017?**

## II. JUSTIFICACIÓN

Existen numerosos diagnósticos diferenciales del síndrome febril, entre los cuales se destaca: malaria, leptospirosis, dengue, hepatitis viral, fiebre tifoidea, hanta virus entre otras infecciones.(1) La malaria y la leptospirosis son infecciones comunes en las zonas tropicales, la infección simultanea entre ambas es posible, y aunque el diagnóstico y manejo de las mismas se complica por las similitud de sus presentaciones clínicas, es importante su reconocimiento, y tratamiento oportuno, dado que un retraso del mismo puede conllevar a complicaciones graves.(6)

Los pacientes con infecciones duales entre malaria y leptospirosis tienen una presentación clínica y evolución grave, su pronóstico puede empeorar sino se instaura una terapia apropiada para ambos.(7) La malaria puede producir un cuadro potencialmente mortal denominado malaria grave, generalmente es producida por *P. Falciparum* y *P. Vivax* y se asocia a obnubilación, debilidad extrema, ictericia, convulsiones, vomito y diarrea. Su manejo requiere de tratamiento especializado y hospitalización.(8) Por otro lado la Leptospirosis puede presentarse de forma asintomática y autolimitada en el 90% de los casos, sin embargo, el 10% restante puede presentarse en forma potencialmente mortal con falla hepática, renal y neumonitis.(9)

Considerando que el departamento de Loreto aporta la mayor cantidad de casos de malaria a nivel nacional y es uno de los principales departamentos afectos por leptospirosis, del mismo modo representa la mayor incidencia en casos de defunciones por ambas patologías, resulta importante la investigación de las características clínicas y las complicaciones de la coinfección entre malaria y leptospirosis, ya que los resultados servirán para comprender mejor la asociación entre ambas patologías. Asimismo, constituirá una fuente de información para profesionales de salud y estudiantes de toda índole, marcando un hito para futuras investigaciones de los tópicos en mención.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General**

- Determinar las características clínicas y complicaciones de la coinfección malaria-leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Determinar las características socio-demográficas de los pacientes con infección dual malaria-leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.
- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con infección dual malaria-leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.
- Determinar las características clínicas de los pacientes con infección dual malaria-leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.
- Determinar las complicaciones más frecuentes de los pacientes con infección dual malaria-leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.
- Describir el tratamiento antimalárico y antibiótico de los pacientes con infección dual malaria-leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.

## CAPÍTULO II

### IV. MARCO TEÓRICO

#### 4.1 Antecedentes

**Srinivas *et al* (2007)**, reportaron un caso de sepsis severa secundaria a infección dual con malaria falciparum y leptospirosis. Asimismo, realizaron una revisión de la literatura sobre el curso clínico de tales coinfecciones, los posibles mecanismos y tratamiento de pacientes con malaria y leptospirosis potencialmente mortal con la proteína C activada. Se trató de una paciente de 25 años ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (RICU) con fiebre, hemólisis, insuficiencia renal aguda, hepatitis, lesión pulmonar aguda (ALI) y alteración sensorium. Realizaron una evaluación sindrómica y las investigaciones revelaron parasitemia por *P. falciparum*. La paciente fue tratada con artesunato parenteral, ceftriaxona y doxiciclina, y terapias complementarias en cuanto a la sepsis grave. La infusión de proteína C activada se inició 20 horas después del inicio de la disfunción de órganos y se realizó hemodiálisis intensiva. Durante los siguientes cuatro días, el paciente se volvió afebril con resolución progresiva de ALI, insuficiencia renal y hepatitis. Su serología para *Leptospira* (solicitada como parte de la evaluación) se informó positiva el día 5. Estos investigadores concluyeron en que las infecciones duales son comunes y poco reconocido en los trópicos. La falta de tratamiento de posibles coinfecciones puede conducir a resultados deficientes. La lesión pulmonar aguda en la malaria por *P. falciparum* tiene altas tasas de mortalidad y terapia en cuanto a la sepsis severa puede mejorar la supervivencia. Las terapias complementarias, incluida la proteína C activada, no pueden sustituir la erradicación de la fuente.(7)

**Chakraborty *et al* (2007)**, Reportaron 12 casos de pacientes con leptospirosis severa ingresaron a UCI durante un período de seis meses, cinco pacientes tuvieron inicialmente sospecha que sufrir malaria falciparum complicada pero no respondieron a la terapia de artesunato inyectable y hubo deterioro de parámetros clínicos y bioquímicos. Además, enviaron las muestras de sangre para la detección de IgM contra leptospira, después de obtener el título positivo de IgM (> 25 u / ml), instauraron de inmediato ampicilina / amoxicilina junto con el tratamiento antipalúdico. Esta combinación de la terapia junto con medidas apoyo demostrado

beneficioso en cuatro pacientes con recuperación completa. El diagnóstico generalmente se confirmó por la prueba de aglutinación microscópica (MAT) con un aumento cuádruple en el inicio del título de 7 a 10 días de enfermedad. Los autores concluyeron en que las pruebas de aglutinación son engorrosas para llevar a cabo y requieren personal capacitado y tiempo para ser positivo, por lo tanto no fue considerado como una prueba indispensable para instaurar una terapia antileptospiral. (10)

**Gurjar et al (2011)**, realizaron una revisión de las manifestaciones clínicas de la coinfección malaria y leptospirosis. De un total de 18 pacientes, nueve pacientes (50%) requirieron ingreso a la UCI. Casi todos los pacientes tenían síntomas prodrómicos en forma de fiebre, dolor de cabeza y mialgia. Siete pacientes (37%) tenían sensorium alterado, tres pacientes (17%) tenían hipotensión al ingreso y 11 pacientes (61%) tenían daño renal agudo (AKI). Las manifestaciones pulmonares en forma de hemorragia pulmonar se presentaron en cuatro casos (22%). Tres (17%) pacientes tenían lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda. Casi el 55% de los pacientes tenían CID en forma de tiempo de protrombina alterado, tiempo de tromboplastina parcial activada y bajo nivel de fibrinógeno. Cuatro pacientes (22%) tenían sufusión subconjuntival, dos de ellos tenían hematuria, mientras que uno presentaba hemorragia nasal. Todos los pacientes tenían alteradas las pruebas de función hepática. De los 18 pacientes, 17 (94%) sobrevivieron, mientras que uno murió.(1)

**Baliga et al (2011)**, publicaron un artículo titulado “Disfunción hepatorenal febril en los trópicos: coinfección por malaria y leptospirosis” donde divulgaron dos casos de la malaria en la India con evidencia serológica convincente de leptospirosis aguda coexistente. Uno fue un caso de infección con *Plasmodium falciparum* con títulos de prueba de aglutinación microscópica aguda y convaleciente para *Leptospira serovar icterohaemorrhagiae* de 1: 200 y 1: 1600, respectivamente. El otro fue un caso de infección con *Plasmodium vivax* que se seroconvirtió a un título de 1: 3200 para *Leptospira serovar batavia*. Ambos pacientes finalmente mejoraron con cefalosporinas y doxiciclina después de ninguna mejoría clínica ni bioquímica significativa con antipalúdicos independientes. Los autores propusieron que los

pacientes con disfunción hepatorenal febril se consideren una posible coinfección de la malaria y la leptospirosis.(11)

**Loganathan et al (2012)**, realizaron un estudio cuyo objetivo era evaluar la prevalencia de la coinfección de Leptospirosis y Malaria en pacientes ingresados con fiebre. Investigaron a los pacientes con fiebre ingresados en un establecimiento gubernamental en el sur de la India que dieron positivo para *Plasmodium vivax* / *falciparum* por Peripheral Smear / Quantitative Buffy coat (QBC) y coinfección con Leptospirosis utilizando MSAT (prueba de aglutinación macroscópica). Todos los pacientes que resultaron positivos mediante MSAT se confirmaron con la Prueba de aglutinación microscópica (MAT) (títulos de 1:80 y superiores). Los pacientes positivos para la malaria y la leptospirosis se tomaron para el estudio y se evaluaron las características clínicas relevantes y el perfil de laboratorio. Analizaron 220 pacientes con malaria y 48 (22%) resultaron positivos para Leptospirosis. La malaria por *Vivax* se produjo en 36 pacientes, la malaria por *Falciparum* en 9 pacientes y 3 pacientes tenían paludismo por *P. vivax* y *falciparum* en los 48 pacientes con grupo de coinfección por leptospirosis. La fiebre, el dolor de cabeza, la mialgia fueron los síntomas comunes de nuestro grupo de coinfección, el 19% tenía ictericia, el 12% tenía manifestaciones del SNC, el 10% tenía anemia, el 4% tenía falla renal, la malaria no complicada y la leptospirosis fueron tratadas por La cloroquina y la doxiciclina y la malaria / leptospirosis severa fueron tratadas con I.V quinina / I.V Penicilina. En este estudio se ha revelado que es esencial evaluar la leptospirosis en todos los pacientes con fiebre, especialmente en áreas endémicas, ya que la coinfección es común.(12)

**Mahajan y Chhapra (2012)**, realizaron un reporte de caso titulado “Leptospirosis que complica la fiebre palúdica en el embarazo: una complicación inusual” en el cual se describe la coinfección de la malaria y leptospirosis en el embarazo que fue diagnosticada con un índice de sospecha muy alta. Se trató de una paciente primigesta de 27 semanas quien presentó infección mixta de malaria por *P. Vivax* y leptospirosis, cuyo cuadro clínico se presentó con fiebre, rigidez, dolor abdominal, cefalea e ictericia, en el examen general, su pulso fue de 110 / min, con ritmo regular y su PA fue 110/70 mmHg. Sus parámetros de laboratorio fueron: Hb: 7.5G%, recuento de plaquetas: 90 000, urea en sangre: 71 mg/dl, creatinina sérica: 1.7 mg/dL, bilirrubina

total: 4.5 mg/dL, bilirrubina indirecta: 2.7 mg/dL, bilirrubina directa: 1.8 mg/dL, GOT: 40 IU/L, GPT: 10 IU/L, fosfatasa alcalina sérica: 70 IU/L. El diagnóstico rápido permitió un tratamiento agresivo y adecuado con quinina y ceftriaxona teniendo un excelente resultado. Concluyeron que la infección mixta conduce a subdiagnosticar ciertas enfermedades tropicales, especialmente la coinfección por leptospira en un caso diagnosticado de malaria, donde el cuadro clínico coincide. La interpretación oportuna y correcta de la presentación clínica, las pruebas de laboratorio y la respuesta al tratamiento conduce a excelentes resultados del paciente.(13)

**Lindo et al (2013)**, realizaron un estudio titulado “Leptospirosis y Malaria como causas de enfermedad febril durante una Epidemia de Dengue en Jamaica”. De un subconjunto de 3165 de 5400 sueros sometidos para el análisis del dengue, fueron analizados para detectar *Leptospira* IgM y malaria IgG usando ELISA para determinar su papel en la causa de la fiebre epidémica. Los hallazgos que encontraron fueron que la seropositividad para el dengue, la leptospirosis y la malaria fueron 38.4 y 6.0 y 6.5%, respectivamente, indicativos de tres epidemias concurrentes. La exposición mixta a las tres enfermedades fue rara (0.1%), al igual que el dengue/malaria mixtos (2.4%); dengue/leptospirosis (1.6%) y exposición a leptospirosis/malaria (0.03%). La exposición al dengue y la malaria parece ser más frecuente entre los niños, mientras que la leptospirosis es más común entre los adultos. Los investigadores llegaron a la conclusión de que, si bien el diagnóstico serológico estableció definitivamente que el dengue era la principal causa de la enfermedad febril epidémica, los datos sugirieron que puede haber otras causas de fiebre, que pueden ocurrir simultáneamente. En consecuencia, la leptospirosis y la malaria deben considerarse como causas de fiebre durante las epidemias de dengue en áreas endémicas.(14)

**Samanta et al (2014)**, realizaron un reporte de caso titulado “Parto por cesárea de emergencia en una paciente con co-infección por malaria cerebral y leptospira: consideraciones sobre anestesia y cuidado crítico” describieron a una paciente primigesta de 24 años de edad con embarazo a término de 37 semanas, con diagnóstico de prueba rápida de *Plasmodium falciparum*.(Pf) malaria (ParaSight™ - F, Becton Dickinson, Sparks, MD) asociada con leptospirosis icterica aguda (títulos de prueba de aglutinación microscópica (MAT) para *Leptospira ictero-hemoregía* de



1: 400). programada para cesárea de emergencia que desarrolló hemorragia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión renal aguda y edema cerebral. En ese artículo, discutieron el manejo perioperatorio, manejo del dolor (con bloqueo plano del abdomen transversal), manejo de cuidados intensivos (referencia especial al manejo de la hemorragia pulmonar con factor VIIa intrapulmonar) y el papel de la plasmaféresis en la ictericia relacionada con la leptospira con insuficiencia renal.(15)

**Pérez-García *et al* (2016)**, realizaron un estudio cuyo objetivo fue describir los casos de leptospirosis infantil en cuatro municipios de la región de Urabá (Colombia) y factores relacionados con severidad de los cuadros clínicos. Se realizó un estudio transversal analítico retrospectivo de 74 pacientes menores de 17 años con síndrome febril por leptospirosis entre 2010 y 2012. El mayor número de casos correspondió a niños de áreas urbanas (57/74; 77%), entre 10 y 14 años (33/74; 44,5%). La respuesta por MAT más frecuente fue a los serogrupos Grippothyposa y Bratislava, asociados a reservorios silvestres y pecuarios respectivamente. Encontraron que la asociación entre la presencia de animales domésticos dentro de la vivienda (OR 2,73; IC95% 0,98-7,60; p=0,05) y la severidad de la enfermedad. El riesgo de leptospirosis infantil severa se relaciona con la tenencia de animales domésticos dentro de la vivienda.(16)

No existe literatura sobre la coinfección Malaria-Leptospirosis en el Perú ni en la Región Loreto.

## 4.2 Marco Conceptual

### 4.2.1 Teoría de Malaria

La malaria es causada por la infección de los glóbulos rojos con parásitos protozoarios del género *Plasmodium* inoculados en el huésped humano por un mosquito hembra del género *Anopheles* que se alimenta de sangre. Existen cinco especies de *Plasmodium* transmitidas de persona a persona que son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*.(17)

El *Plasmodium vivax* es el agente etiológico de la malaria de mayor distribución geográfica, con 2.85 billones de personas en riesgo en todo el mundo. La gran mayoría (91.0%) se ubicaron en Asia Central y Sudeste Asiático, mientras que el resto se ubicaron en América (5.5%) y en la región África (3.5%). (18)

En la región amazónica del Perú a lo largo de la nueva carretera Iquitos-Nauta, en lo que había sido selva virgen intacta, hay ahora criaderos de peces, los árboles se cortan para hacer carbón y cada vez hay más enfermos de malaria. La falta de los árboles permite que la luz solar caliente los charcos transformándolos en criaderos de mosquitos. En menos de 10 años, los casos de malaria en el Perú han aumentado de cientos a más de 120 000 al año.(19)

#### **Ciclo Evolutivo**

El ciclo de vida del *Plasmodium* es complejo y comprende distintas fases del desarrollo con capacidades biológicas distintas. Existen dos ciclos diferentes, uno que se desarrolla en el mosquito, llamado ciclo sexual o esporogónico, y otro que se desarrolla en el humano, llamado ciclo asexual o esquizogónico. El mosquito es, en ésta parasitosis, huésped definitivo y el hombre huésped intermediario.(20)

*Ciclo sexual o esporogónico:* Se lleva a cabo en el mosquito hembra del género *Anopheles*, estos adquieren los microgametos que se desarrollan en una persona infectada. Cuando estos parásitos llegan al estómago del mosquito se forman los gametos y después de la fertilización se forma el cigoto, que en pocas horas se transforma en oocineto, el cual migra través del epitelio del estómago y se establece entre la membrana basal y la membrana plasmática de la célula epitelial del estómago para formar un ooquiste. Aquí, el parásito se multiplica por esporogonia y en 2 a 3 semanas el ooquiste se

rompe liberando miles de esporozoitos, muchos de los cuales invaden las glándulas salivales.(21)

*Ciclo asexual o esquizogónico:* Se lleva a cabo en el hombre. Cuando un mosquito infectado pica al ser humano, introduce junto con su saliva la forma infectante: el esporozoíto, que llegará hasta el parénquima hepático, esta fase es denominada fase exoeritrocitaria. Dentro de las células hepáticas se produce una reproducción asexual, dando lugar a formas durmientes (hipnozoitos) o adquieren forma de esquizonte tisular, que contendrá miles de merozoitos, que tras unos 14-15 días romperán la célula hepática, saliendo al torrente sanguíneo para invadir eritrocitos. Dentro del eritrocito se produce la fase eritrocitaria, el merozoito empieza su transformación, primero adquiere forma de trofozoíto y luego de esquizonte, que producirán nuevos merozoitos y que, tras romper el eritrocito, iniciarán el ciclo eritrocitario de nuevo. Después de varios ciclos eritrocitarios algunos de los trozoitos se transformarán en gametocitos, las formas sexuales del parásito, que perduran en el torrente sanguíneo hasta que son captadas por el mosquito en su proceso de hematofagia.(22) Dos especies de plasmodium (*P. vivax* y *P. ovale*) desarrollan estadios persistentes en el hígado (hipnozoitos) quienes son los responsables de las recaídas en la infección por malaria.(8,23)

### **Transmisión**

La malaria se transmite por la picadura del mosquito hembra del género *Anopheles*, es posible la infección durante una transfusión sanguínea, la transmisión puede producirse mientras circulen formas asexuales en la sangre. Las mujeres embarazadas son más vulnerables a infecciones por *P. falciparum*, pueden desarrollar malaria grave o severa y sus complicaciones como: parto prematuro, aborto y transmisión congénita.(24) En el mundo hay más de 400 especies de *Anopheles*, pero solo 30 de ellas son vectores importantes de la malaria. Todas las especies que son vectores importantes pican entre el anochecer y el amanecer. La intensidad de la transmisión depende de factores relacionados con el parásito, el vector, el huésped humano y el medio ambiente.(17)

### **Manifestaciones Clínicas**

El período de incubación es comúnmente de 10 - 14 días, pero se acorta o prolonga según el número de parásitos inoculados, la especie de Plasmodium y la inmunidad del hospedero. Cuando los parásitos penetran al organismo a través de transfusiones de

sangre, el período de incubación puede acortarse hasta 48 - 72 horas, pero también puede prolongarse más de lo común si la parasitemia es muy baja.(20)

Los primeros síntomas de la malaria son inespecíficos y similares a los de una enfermedad viral sistémica menor. Comprenden dolor de cabeza, fatiga, malestar abdominal y dolores musculares y articulares, generalmente seguidos de fiebre, escalofríos, sudoración, anorexia, vómitos y empeoramiento del estado general. En los niños pequeños, la malaria también puede presentarse con letargo, alimentación deficiente y tos. Si se administran medicamentos ineficaces o de mala calidad o si se retrasa el tratamiento, particularmente en la malaria por *P. falciparum*, la carga del parásito a menudo continúa aumentando y el paciente puede desarrollar malaria grave potencialmente letal. La progresión de la enfermedad a la malaria severa puede tomar días, pero puede ocurrir en unas pocas horas.(25)

### **Diagnóstico**

La OMS recomienda, antes de administrar el tratamiento, la confirmación del diagnóstico con métodos parasitológicos (ya sean pruebas de microscopía o de diagnóstico rápido), cuyos resultados pueden obtenerse en 30 minutos o incluso menos.(17)

El examen de Gota Gruesa es el método fundamental y rutinario para establecer el diagnóstico de malaria. Una gota gruesa con resultado positivo significa hallazgos de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* o formas mixtas. Otras pruebas diagnósticas de laboratorio como las inmunocromatográficas o moleculares, constituyen procedimientos que confirman el diagnóstico. Los métodos inmunocromatográficos (tiras reactivas) están destinadas a mejorar el acceso a diagnóstico oportuno de casos en zonas de difícil acceso geográfico o establecimientos que no cuenten con diagnóstico microscópico (recurso humano entrenado, equipos e insumos de diagnóstico).(8)

### **Caso Probable de Malaria**

Es toda persona febril (persona que presente o refiera temperatura axilar mayor de 37.5 °C u oral mayor o igual de 38°C en algún momento durante los últimos 15 días) que presente, además, escalofríos, cefalea y malestar general y con antecedente de residencia, procedencia o exposición a una zona de transmisión de malaria.(8)

### **Caso confirmado de Malaria**

Aquella persona o caso probable de malaria con hallazgos del parásito (*Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* o *P. ovale*) en un examen de gota gruesa, frotis, prueba inmunocromatográfica o PCR.(8)

### **Caso de Malaria Grave**

Dícese de aquel cuadro clínico que se asocia a obnubilación, estupor, debilidad extrema, convulsiones, vómito, ictericia y diarrea. Su manejo requiere de hospitalización y tratamiento especializado. Además, incluye: (8)

- Deterioro de la conciencia (incluyendo el coma no empobrecido).
- Postración, es decir, debilidad generalizada para que el paciente no puede sentarse, pararse o caminar sin ayuda.
- Convulsiones múltiples: más de dos episodios dentro de 24h;
- Respiración profunda y dificultad respiratoria (respiración acidótica); Edema pulmonar agudo y síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Colapso circulatorio o shock, presión arterial sistólica <80mm Hg en adultos y <50mm Hg en niños
- Lesión renal aguda.
- Ictericia clínica más pruebas de otra disfunción de órganos vitales.
- Sangrado anormal o recuento plaquetario < a 50 000/ml
- Hiperparasitemia
- Hipoglucemia (<2,2 mmol / l ó <60 mg / dl)
- Acidosis metabólica (bicarbonato plasmático <15 mmol / l).
- Anemia normocítica severa (hemoglobina <5 g / dl, Volumen <15% en niños; <7g/l, volumen de células empaquetadas <20% en Adultos);
- Hemoglobinuria.
- Hiperlactatemia (lactato > 5 mmol / l).
- Insuficiencia renal (creatinina sérica >2.5mg/dL ó 265 µmol / l).
- Edema pulmonar (radiológico).

### **Muerte por Malaria**

Es la muerte de un caso probable de malaria grave en quien se confirma el hallazgo del *Plasmodium* especies.(8)

## **Tratamiento de Malaria**

El diagnóstico y el tratamiento tempranos del paludismo atenúan la incidencia de la enfermedad, reducen sus efectos mortales y contribuyen a prevenir su transmisión. La mejor opción terapéutica disponible, especialmente para el paludismo por *P. falciparum*, es el tratamiento combinado con artemisinina.(17) En la etapa temprana de la enfermedad, sin evidencia de disfunción de órganos vitales, se espera una recuperación rápida y completa, siempre que se administre un tratamiento antipalúdico rápido y efectivo.(25)

## **Líneas para el tratamiento de Malaria no complicada**

Están indicados esquemas terapéuticos por vía oral, sobre la base de Cloroquina - Primaquina para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* y *P. malariae*. En caso de fracaso clínico (reaparición de parasitemia entre los días 7 y 28 días luego de habersele administrado tratamiento completo y supervisado), se debe usar:

- Artesunato + Mefloquina + Primaquina

Para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* No Complicada, se usará un solo esquema a nivel nacional.

- Mefloquina + Artesunato + Primaquina 0.75mg/Kg (45mg último día)

Y el tratamiento de Segunda Línea será: Quinina + Clindamicina + Primaquina. (Clindamicina desde el primer día) (8)

## **Manejo del Paciente con Malaria Grave**

El paciente con diagnóstico de malaria grave (probable o confirmado) es una emergencia médica y debe tratarse de la siguiente forma:

- malaria grave por *P. falciparum*: derivados de artemisinina + clindamicina
- malaria grave por *P. vivax*: derivados de artemisinina + clindamicina + Primaquina

### **Dosis de Administración del Artesunato**

- 1era dosis: A razón de 2.4 mg/kg de peso, al ingreso del paciente.
- 2da dosis: A razón de 2.4 mg/kg de peso a las 12 horas de la primera
- 3era dosis: 2.4 mg/kg a las 12 horas de la segunda dosis.

Valorar tolerancia oral para iniciar la administración por vía oral o de lo contrario, mantener la vía parenteral a dosis de 2.4 mg/kg de peso cada 24 horas. De recuperar la

tolerancia oral, administrar artesunato oral en dosis de 4 mg/kg/día hasta completar. La clindamicina se da a razón de 30 mg/kg/d en 3 dosis por 7 días.(8)

### **Manejo de Gestantes con Malaria Grave**

- Primer Trimestre: Quinina + Clindamicina por 7 días
- Segundo y Tercer Trimestre: Artesunato + Clindamicina por 7 días

No se debe administrar primaquina, ni mefloquina.(8)

#### 4.2.2 Teoría de Leptospirosis

Leptospirosis es una zoonosis causada por una espiroqueta aeróbica gram negativa del género *Leptospira*. Se adquiere por contacto directo con la orina o fluidos reproductivos de animales infectados, o por inoculación indirecta a través del agua o suelo contaminado. La enfermedad tiene una distribución global, principalmente en regiones tropicales y subtropicales que tienen un clima húmedo y lluvioso.(26) Aunque muchos animales silvestres y domésticos pueden servir como huéspedes reservorios, la rata marrón (*Rattus norvegicus*) es la fuente más importante de infecciones humanas. Las personas que viven en barrios marginales urbanos caracterizados por un saneamiento inadecuado y una vivienda deficiente corren un alto riesgo de exposición a las ratas y de leptospirosis.(27)

#### **Agente Etiológico**

El agente etiológico es la *Leptospira*, microorganismo helicoidal, aeróbico obligatorio, gram negativo, que presenta una o ambas extremidades en forma de gancho, dotado de gran motilidad conferida por un axóstilo. Por medio de pruebas serológicas fueron determinadas más de 240 serovariedades. En el Perú se han identificado más de 60 serovariedades.(9)

Históricamente, el género *Leptospira* se dividió en dos especies: *L. interrogans* (cepas patógenas) y *L. biflexa* (cepas saprofitas). Actualmente el género *Leptospira* se clasifica en 20 genomospecies en base al estudio de hibridación del ácido desoxirribonucleico. Estas, a su vez, se clasifican en especies patógenas, intermedias y saprofitas.(28)

#### **Epidemiología**

La leptospirosis sigue siendo una enfermedad descuida en la mayoría de los países endémicos debido a la falta de información y conciencia sobre el alcance del problema, la ausencia de adecuadas herramientas diagnósticas y estrategias sostenibles para la prevención y el control de este problema.(29) La cantidad de infecciones probablemente estén subestimados debido a la gran variedad de presentaciones y similitudes con otras afecciones, anualmente se estima que hay 1.03 millones de casos y 58,900 muertes debido a la leptospirosis en todo el mundo.(26)

En el Perú hasta la semana epidemiológica número 50 del año 2017, se reportaron 4762 casos de leptospirosis, Loreto reportó a la misma semana epidemiológica un total de 696 casos, constituyendo el tercer departamento más afecto por leptospirosis. Asimismo, se



reportaron 15 casos de muertes por leptospirosis, 5 de la cuales (33%) pertenecen al departamento de Loreto.(5)

El control epidemiológico es extremadamente difícil debido a que las leptospiras persisten por períodos prolongados en los túbulos renales de sus hospederos sin producir enfermedad, entre los que se incluyen bovinos, cerdos, ovinos, equinos y caninos; y los animales salvajes representan un reservorio importante para reinfectar continuamente a los animales domésticos.(30)

### **Patogenia**

Después de penetrar la piel, la leptospira patógena, invade la corriente sanguínea y se disemina por todo el cuerpo incluyendo el Sistema Nervioso Central y el humor acuoso. Parece existir tropismo por órganos como los riñones, hígado, corazón y músculo esquelético. La penetración puede producirse, también por las mucosas sobre todo la ocular o mucosa nasal. No muy frecuentemente la piel íntegra puede servir como puerta de entrada, salvo que la exposición al agua sea prolongada. La movilidad que el microorganismo posee, así como su hialuronidasa lo capacitan para penetrar en los tejidos.(31,32)

La leptospirosis puede ser considerada como una enfermedad generalizada, sistémica, traducida fundamentalmente por una vasculitis infecciosa. La lesión vascular, predominantemente capilar, es un factor prominente de la leptospirosis y responsable del edema y la diátesis hemorrágica. Durante la fase septicémica la migración de bacterias, toxinas, enzimas y/o productos antigénicos liberados a través de la lisis bacteriana conducen a una permeabilidad vascular aumentada que es la manifestación más precoz y constante de la enfermedad. Las lesiones celulares de los diversos órganos tienen como base patogénica estos mismos factores, que actúan inicialmente sobre la membrana celular, adicionada a eventual hipoxemia derivada del daño vascular.(31)

La respuesta inmune está implicada en la patogénesis de la leptospirosis, como la formación de inmunocomplejos, liberación de citoquinas y vasculitis autoinmune. Es así que los signos y síntomas del compromiso pulmonar, renal y hepático aparecen en la fase inmune cuando las aglutininas específicas comienzan a ser detectadas. Por otro lado, algunas investigaciones sugieren que la gravedad de la leptospirosis podría relacionarse con la intensidad de la respuesta inmune, la trombocitopenia también se atribuye a ese mecanismo. En estudios autópsicos se observaron hemorragias difusas a nivel de los

tejidos, además de las ostensibles hemorragias externas (epistaxis, hemoptisis, hematemesis, melenas). La nefritis intersticial focal y necrosis tubular aguda, también focal, se han relacionado a la migración de leptospiras a través del riñón y al depósito de antígenos. El daño capilar pulmonar conduce a fallo respiratorio agudo y hemoptisis. Se han observado miocarditis intersticial y arteritis coronaria. En el músculo esquelético se ven áreas de necrosis hialina y hemorragias. La leptospira induce inmunidad de tipo humoral que protege solo frente al serovar infectante.(32)

### **Manifestaciones Clínicas**

La sospecha clínica es crítica para el diagnóstico y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente con un síndrome febril hepatorenal que reside o regresa de zonas endémicas.(26) La enfermedad presenta un periodo de incubación en promedio de 7 a 14 días, pudiendo oscilar entre 2 a 20 días. Es una enfermedad infecciosa de cuadro polimórfico, los síntomas más comunes son fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, conjuntivitis y síntomas respiratorios. Ocasionalmente, cursa con erupción cutánea, meningitis y uveítis. Puede presentarse ictericia, insuficiencia hepática y renal, anemia hemolítica y hemorragia en piel y mucosa. En el 90% de los casos la enfermedad es sistémica y autolimitada, en el 10% restante la enfermedad es potencialmente fatal con falla renal, hepática y/o neumonitis. Pueden presentarse dos formas clínicas: La anictérica y la icterica o Síndrome de weil.(9)

### **Forma Anictérica**

La enfermedad puede ser discreta, con fiebre, cefalea, dolores musculares, anorexia, náuseas y vómitos, de inicio generalmente súbito. Es la más frecuente y representa un 85 a 90% de los casos, erróneamente se le diagnostica como influenza, dengue y arbovirosis. Con duración de uno o varios días, siendo frecuentemente catalogada como “síndrome febril”, “virosis”, “síndrome meníngeo”. Puede ocurrir una infección más grave, presentándose clásicamente como una enfermedad febril bifásica.(9)

- **Fase Leptospirémica**

Generalmente ocurre dentro de 5 a 7 días cuando la bacteria tiende a diseminarse a través del torrente sanguíneo. La enfermedad en general se presenta con la aparición abrupta de fiebre, rigidez, mialgias y dolor de cabeza en 75 a 100% de los pacientes. La sufusión conjuntival es una manifestación frecuente y puede estar asociado con hemorragias subconjuntivales. La tos no productiva ocurre en

20 a 57% y las náuseas, vómitos y diarrea ocurrir en aproximadamente 50%. La muerte es rara en esta etapa, y los síntomas pueden resolverse.(26)

- **Fase inmunológica**

Ocurre entre los días 4 a 30 después de la fase inicial. La máxima lesión de los órganos ocurre en esta fase, sin embargo, muy pocos pacientes pueden presentar estos daños. A partir de entonces, el paciente puede desarrollar insuficiencia renal, arritmias cardíacas, meningitis aséptica, inyección conjuntival (con o sin hemorragia), dolor ocular, mialgia, adenopatía y hepatoesplenomegalia. Menos frecuente los síntomas incluyen artralgias, dolor de huesos, dolor de garganta y dolor abdominal dolor. La colecistitis acalculosa y la pancreatitis se han descrito en niños y la vasculitis con necrosis de las extremidades se pueden ver en casos severos.(26)

### **Forma Ictérica o Síndrome de Weil**

Es una forma grave de leptospirosis, con alta tasa de mortalidad, que puede ser observada con cualquier serotipo. El cuadro clínico se presenta con mayor severidad y es más prolongado, asociándosele una severa disfunción hepática donde la ictericia es el signo prominente. Se acompaña de disfunción renal, hemorragias, alteraciones hemodinámicas, cardíacas, pulmonares y de conciencia. La ictericia es intensa y rubínica, a predominio de la bilirrubina conjugada.(9,32)

Durante muchos años la insuficiencia renal aguda fue la principal causa de muerte de la leptospirosis. Después de los métodos dialíticos las principales causas de muerte son las hemorragias y las complicaciones cardíacas. La función glomerular se mantiene por largo tiempo. Ocasionalmente se observa el síndrome hemolítico urémico.(27,32)

En cualquier forma clínica de la leptospirosis se observa el compromiso cardíaco por miocarditis, pero es mayor en el síndrome de Weil. Las arritmias cardíacas y los trastornos de conducción son agravados por los disturbios electrolíticos. Insuficiencia cardíaca y colapso cardiocirculatorio son raros. Las imágenes radiológicas pulmonares son compatibles con neumonitis intersticial hemorrágica y hay infiltrados localizados o difusos. Las hemorragias son frecuentes (petequias, equimosis, hemorragias pulmonares y digestivas), pueden ser masivas y causar la muerte. Las alteraciones vasculares serían sus mayores responsables. El tiempo de protrombina está alargado y generalmente se

normaliza con la administración de vitamina K. Lo mismo ocurre con el tiempo de trombina.(9, 27,32)

La muerte a menudo es resultado de una falla renal agudo o falla miocárdica. Los pacientes que sobreviven estas complicaciones usualmente se recuperan totalmente en 6 a 12 semanas.(27,32)

### **Diagnóstico**

El diagnóstico esta generalmente basado en la serología junto con una presentación clínica y datos epidemiológicos (antecedentes de posible exposición, presencia de factores de riesgo). La prueba de aglutinación microscópica (MAT por su sigla en inglés) y el inmunoensayo enzimático o enzimoimmunoanálisis (ELISA) son dos pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico de laboratorio de leptospirosis. Para obtener un diagnóstico positivo usando MAT, el estándar de oro, deben ser comparadas al menos dos muestras consecutivas de suero, tomadas a intervalos de cerca de 10 días, para observar un incremento de cuatro veces o más en anticuerpos. El aislamiento de leptospiras de la sangre, orina u otros materiales clínicos a través del cultivo, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y las técnicas de tinción inmunológica pueden estar disponibles en algunos centros. El aislamiento de leptospiras es la única prueba directa y definitiva de la infección. Para el diagnóstico postmortem, además de la serología y el cultivo, las leptospiras pueden ser demostradas en tejido usando PCR o coloración (inmunohistoquímica) en especial por inmunofluorescencia directa.(9,32,33)

### **Tratamiento**

La mayoría de los casos de leptospirosis son leves y se resuelven espontáneamente. El inicio temprano de la terapia antimicrobiana puede evitar que algunos pacientes progresen a una enfermedad más grave. Las pruebas de diagnóstico rápido para la leptospirosis están mejorando, pero no se debe confiar en un resultado negativo para descartar una infección temprana. Por estas razones, la terapia empírica debe iniciarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico de leptospirosis.(27,33)

Los pacientes ambulatorios adultos con enfermedad temprana deben recibir doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día, azitromicina 500 mg por vía oral una vez al día, amoxicilina 500 mg por vía oral tres veces al día o ciprofloxacina 500 mg por vía oral dos veces al día, la duración del tratamiento debe ser por un periodo de 7 días. Cuando la

dosis se ajusta por peso, también se puede administrar azitromicina o amoxicilina a mujeres embarazadas y niños.(27,32,33)

La terapia para pacientes con leptospirosis grave lo suficiente como para merecer la hospitalización generalmente implica penicilina intravenosa (1.5 millones de unidades IV cada 6 h), ampicilina (0.5-1 g IV cada 6 h), ceftriaxona (1 g IV cada 24 h) o cefotaxima (1 g IV cada 6 h) por un periodo de 7 días.(27,33) Algunas investigaciones han demostrado que la ceftriaxona no es inferior a la penicilina para la leptospirosis grave, además tiene la ventaja de administrarse una vez al día y podría administrarse por vía intramuscular como alternativa a la terapia intravenosa en establecimientos donde la hospitalización no es posible.(34) No obstante, otros estudios revelaron que la penicilina acorta la duración de la fiebre, la función renal anormal y la hospitalización, del mismo modo evita el desprendimiento de leptospiras en la orina.(35)

### **Prevención**

La leptospirosis humana está fuertemente relacionada con la pobreza allí donde los bajos estándares de vivienda y la infraestructura local resultan en la exposición a reservorios de roedores. Los esfuerzos de reducción de roedores pueden tener un beneficio a corto plazo, pero crean riesgos para los niños, la vida silvestre y no son buenas soluciones a largo plazo. La construcción de viviendas que evita que los roedores invadan los espacios residenciales reduce en gran medida el riesgo. Los proyectos de control de inundaciones que previenen la inundación de áreas residenciales reducirían enormemente el potencial de brotes de leptospirosis. Estas medidas son difíciles de implementar, pero deben reconocerse como una parte importante de una estrategia general de prevención.(27,32)

Deben identificarse las actividades laborales que ponen a los trabajadores en riesgo a través de la exposición a agua contaminada o animales infectados. Los equipos de protección personal como guantes, botas, gafas y monos para los trabajadores en ocupaciones de alto riesgo son importantes para evitar la exposición de las membranas mucosas y la piel, pero pueden ser difíciles de implementar en ambientes cálidos y húmedos. Abrusiones, cortes y piel dañada son particularmente importantes como portales de entrada. Caminar descalzo y practicar deportes acuáticos en áreas endémicas son actividades notoriamente de alto riesgo.(9,27)

La reducción de la infección a través de la inmunización de animales domésticos y agrícolas es una estrategia extremadamente importante para reducir el riesgo de leptospirosis humana. El diagnóstico y el tratamiento de animales infectados, y la inmunización de animales de domésticos y animales de granja no infectados es otra piedra angular de la prevención de la leptospirosis.(3, 27,32)

#### **4.3 Marco Normativo**

Los criterios técnicos y procedimientos para la detección, diagnóstico, tratamiento y control de la población en riesgo y afectada por malaria se rige por la vigente “norma técnica de salud para la atención de malaria y malaria grave en el Perú” **NTS N° 116-MINSA/DGSP-V.02** que está aprobada mediante **R.M. N° 116-2015/MINSA**, con última modificación realizada el 25 de Febrero del 2015.(8)

Por otra parte, los criterios técnicos para la atención integral de leptospirosis humana en el Perú, se rige por la vigente “norma técnica de salud para la atención integral de la persona afectada de leptospirosis” **N.T.S N° 049-MINSA/DGSP-V.01** aprobada mediante **R.M. N° 675-2006/MINSA**.(9)

## V. TÉRMINOS OPERACIONALES

| VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICOS |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                    |             |                                     |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|-------------|-------------------------------------|
| VARIABLE                     | DEFINICIÓN CONCEPTUAL                                                                                                      | DEFINICIÓN OPERACIONAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | INDICADOR   | CATEGORÍA                           |
| <b>Edad</b>                  | Tiempo transcurrido, desde el nacimiento de una persona hasta el momento actual, expresado generalmente en años cumplidos. | Será definido por lo descrito en la historia clínica del paciente en estudio. Medido en años.                                                                                                                                                                                                                                                            | Cuantitativa     | Numérica continua  | Años        | 5; 12;34: etc                       |
| <b>Sexo</b>                  | Clasificación en hombre o mujer del ser humano basadas características anatómicas o cromosómicas                           | Sera definido por el investigador según lo descrito en la historia clínica del paciente en estudio, clasificándolo en masculino y femenino.                                                                                                                                                                                                              | Cualitativa      | Nominal Dicotómico | Género      | Masculino Femenino                  |
| <b>Lugar de procedencia</b>  | Lugar de residencia o permanencia de una persona.                                                                          | Sera definido como el tipo de zona de donde proviene el paciente registrado en la historia clínica durante el tiempo el estudio.<br><u>Urbano:</u> cuando procede de zonas dentro de los límites de la ciudad, y que cuenta con servicios de saneamiento básico.<br><u>Urbano-marginal.:</u> Cuando procede de zonas cercanas a los límites de la ciudad | Cualitativa      | Nominal Politómico | Procedencia | Urbano<br>Urbano -Marginal<br>Rural |

|                                |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                     |             |                       |                      |                                                                                                        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                                                                                                                        | como pueblos jóvenes o A.A.H.H. y que cuenta sólo con algunos servicios de saneamiento básico.<br><u>Rural</u> . Cuando procede de zonas alejadas de los límites de la ciudad y que no cuentan con servicios de saneamiento básico. |             |                       |                      |                                                                                                        |
| <b>Distrito de Procedencia</b> | Distrito de la provincia de Maynas donde se encuentra la residencia, hogar o lugar que permanece una persona.          | Se definirá de acuerdo al distrito de residencia actual descrito en la historia clínica del paciente.                                                                                                                               | Cualitativa | Nominal<br>Politómico | Distrito             | _San Juan<br>_Punchana<br>_Belén<br>_Iquitos<br>_Otros                                                 |
| <b>Ocupación</b>               | Actividad o trabajo que realiza a diario                                                                               | Dedicación laboral que desarrolla en su vida diaria registrado en la Historia clínica y clasificado según el INEI:<br>_Manufactura<br>_Construcción<br>_Comercio<br>_Servicios<br>_Estudiante/ama de casa                           | Cualitativa | Nominal<br>Politómico | Tipo de ocupación    | _Manufactura<br>_Construcción<br>_Comercio<br>_Servicios<br>_Estudiantes/ama de casa<br>_Sin ocupación |
| <b>Grado de instrucción</b>    | Nivel educacional o de conocimientos de una persona recibida por parte de un centro educativo del estado o particular. | Se definirá por el grado de instrucción descrito en la historia clínica del paciente, clasificado en: analfabeto, primaria, secundaria, técnica y superior.                                                                         | Cualitativa | Ordinal<br>Politómico | Nivel de instrucción | _Analfabeto<br>_Primaria<br>_Secundaria<br>_Técnica<br>_Superior                                       |



| <b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |                    |                  |                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antecedente de malaria</b>                         | Infecciones con malaria durante su vida.                                                                                                                                                                                                                                                                   | Será definida como aquella Infección previa por cualquier tipo de especie registrados en Historia Clínica                                                                                                                                                                                                                              | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Infección previa | _Sí<br>_No                                                                                      |
| <b>Contacto con aguas Servidas o zonas Inundables</b> | Son los fluidos procedentes de vertidos cloacales, de instalaciones de saneamiento; son líquidos con materia orgánica, fecal y orina, que circulan por el alcantarillado.<br><br>Terreno plano o un poco ondulado adyacente a un río, arroyo o lago que experimenta inundaciones ocasionales o periódicas. | Aguas servidas: los fluidos procedentes de vertidos cloacales, de instalaciones de saneamiento; son líquidos con materia orgánica, fecal y orina, que circulan por el alcantarillado.<br><br>Zona inundable: Terreno plano o un poco ondulado adyacente a un río, arroyo o lago que experimenta inundaciones ocasionales o periódicas. | Cualitativa | Nominal Dicotómica |                  | _Sí<br>_No                                                                                      |
| <b>Crianza de Animales</b>                            | Dícese de aquel acto y resultado de criar animales domésticos u silvestres                                                                                                                                                                                                                                 | Sera definido por la crianza de animales domésticos u silvestres                                                                                                                                                                                                                                                                       | Cualitativa | Nominal Politómica |                  | _Domésticos<br>_Silvestres<br>_Ambos<br>_Ninguno                                                |
| <b>Diagnóstico de Ingreso</b>                         | Es el diagnóstico de que presenta el paciente al momento de su hospitalización                                                                                                                                                                                                                             | Será definida con el diagnóstico de hospitalización del paciente, que esta consignada en su historia clínica                                                                                                                                                                                                                           | Cualitativa | Nominal Politómica |                  | _Sind Febril<br>_Malaria no complicada<br>_Malaria grave<br>_Leptospirosis<br>_Sepsis<br>_Otros |

|                                        |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |                    |                       |                                                 |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Tiempo de Enfermedad</b>            | Es el tiempo de inicio y curso de la enfermedad                                                | Será definida como el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento                                                                                                                                                            | Cuantitativa | Numérica           | Días                  | 3; 4; 5; etc                                    |
| <b>Servicio de Hospitalización</b>     | Servicio de estancia durante su hospitalización                                                | Será definida como el servicio en el que el paciente fue hospitalizado para su manejo, registrado en su historia clínica                                                                                                                                        | Cualitativa  | Nominal Politómica | Departamento Médico   | _Medicina<br>_Pediatria<br>_Gineco-obstetricia  |
| <b>Tiempo de estancia hospitalaria</b> | Es cantidad de días de Hospitalización de un paciente                                          | Será definida como el número de días que el paciente estuvo hospitalizado                                                                                                                                                                                       | Cuantitativa | Numérica           | Días                  | 3; 4; 5; etc                                    |
| <b>Especie de Plasmodium</b>           | Parásito de género Plasmodium, familia plasmodiidae que es capaz de infectar al hombre         | Será definida como la especie de Plasmodium que parasitó al paciente                                                                                                                                                                                            | Cualitativa  | Nominal Politómica | Especie de Plasmodium | _P. vivax<br>_P. Falciparum<br>_ Mixta<br>_otro |
| <b>Carga parasitaria</b>               | Determinación de la densidad parasitaria de los Plasmodios por lectura de láminas (100 campos) | Densidad parasitaria reportada por el laboratorio del hospital:<br>+2 : De 40 a 60 parásitos en 100 campos<br>+ : 1 parásito por campo en 100 campos<br>++ : De 2 a 20 parásitos por campo en 100 campos<br>+++ : De 21 a 200 parásitos por campo en 100 campos | Cualitativa  | Ordinal Politómica |                       | _+2<br>_+<br>_++<br>_+++ o más                  |

|                                                                         |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |                    |  |            |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|--|------------|
| <b>Comorbilidades crónicas</b>                                          | Enfermedades de larga duración y generalmente de progresión lenta                                             | Será definida como aquella enfermedad de larga data diagnosticadas antes del diagnóstico de Malaria y Leptospirosis y la cual continúan padeciéndolas                                                                                                                                                                                                                                                           | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Otras coinfecciones agudas</b>                                       | Enfermedad infecciosa causado por una bacteria, virus, parasito u hongo.                                      | Será definida como otras infecciones aparte de la infección dual malaria-leptospirosis presente en el paciente durante su estancia hospitalaria                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Procede o reside de zonas endémicas de malaria y/o leptospirosis</b> | Procedencia de un lugar de alto y muy alto riesgo para Malaria y zonas de muy alto riesgo para leptospirosis. | Viaje a lugar de alto y muy alto riesgo para Malaria.<br>Muy alto riesgo: Andoas, Tigre, Pastaza, Alto Nanay, Soplín, Trompeteros, Torres Causana, Napo, Rosa Pandura, Urarinas, Yaquerana, Yaguas, Mazan, Cahuapana, Putumayo, Yavari, Ramon Castilla.<br>Alto riesgo: San Juan Bautista, Balsapuerto, Nauta, Barranca, Morona, Manseriche, Teniente Manuel Clavero, Alto Tapiche, Jeberos, Parinari, Lagunas. | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |

|                               |                                                 |                                                                                                                                                                                                                          |             |                    |                   |                                                              |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|
|                               |                                                 | Zonas de alto riesgo para leptospirosis:<br>Yurimaguas, San Juan Bautista, Iquitos, Belén, Punchana.                                                                                                                     |             |                    |                   |                                                              |
| <b>Gestación</b>              | Dícese de aquella Mujer que cursa con embarazo. | Se definirá como aquella mujer que cursa embarazo, documentado en el momento del diagnóstico de la enfermedad.                                                                                                           | Cualitativa | Nominal Dicotómica |                   | _Sí<br>_No                                                   |
| <b>Trimestre de gestación</b> | Etapas del embarazo agrupado en 3 meses         | Será definida como el aquel trimestre de gestación con la que cursa la paciente, agrupado en 3 meses.<br>Primer trimestre: < igual a 13 semanas<br>Segundo trimestre: 14 a 27 semanas.<br>Tercer trimestre: ≥ 28 semanas | Cualitativa | Nominal Politómica | Etapa Gestacional | _Primer Trimestre<br>_Segundo Trimestre<br>_Tercer Trimestre |
| <b>VARIABLES CLINICAS</b>     |                                                 |                                                                                                                                                                                                                          |             |                    |                   |                                                              |
| <b>Fiebre</b>                 | Temperatura ≥38.5 °C confirmado por termómetro  | Será definida como temperatura ≥ 38.5 °C                                                                                                                                                                                 | Cualitativa | Nominal Dicotómica |                   | _Sí<br>_No                                                   |
| <b>Cefalea</b>                | Dolor de cabeza                                 | Dolor de cabeza perceptible por el paciente                                                                                                                                                                              | Cualitativa | Nominal Dicotómica |                   | _Sí<br>_No                                                   |
| <b>Artralgia o Mialgia</b>    | Dolores articulares y/o musculares              | Dolores articulares y/o musculares                                                                                                                                                                                       | Cualitativa | Nominal Dicotómica |                   | _Sí<br>_No                                                   |

|                             |                                                                            |                                                                                         |             |                    |  |            |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|--|------------|
| <b>Malestar General</b>     | Dolor o incomodidad Generalizado en todo el cuerpo                         | Dolor o incomodidad Generalizado en todo el cuerpo del paciente                         | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Sufusión conjuntival</b> | Enrojecimiento de la conjuntiva que no involucra exudados inflamatorios.   | Se definirá como enrojecimiento de la conjuntiva o inyección conjuntival                | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Ictericia</b>            | Coloración amarillenta de la piel y las mucosas.                           | Diagnóstico clínico o aumento de la bilirrubina > 1mg/dL                                | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Dolor abdominal</b>      | Dolor en la región abdominal                                               | Dolor en la región abdominal                                                            | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Disnea</b>               | Sensación subjetiva de falta de aire que siente una persona                | Será definida como dificultad para respirar o sensación de falta de air por el paciente | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Escalofríos</b>          | Movimientos temblorosos del cuerpo.                                        | Movimientos temblorosos del cuerpo.                                                     | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Diaforesis</b>           | Excesiva sudoración normal o patológica                                    | Sudoración excesiva                                                                     | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Náuseas y/o vómitos</b>  | Expulsión o deseos de expulsión por boca del contenido gástrico            | Expulsión o deseos de expulsión por boca del contenido gástrico                         | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Debilidad</b>            | Sensación de desvanecimiento o pocas fuerzas para realizar sus actividades | Sensación de desvanecimiento o pocas fuerzas para realizar sus actividades              | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |
| <b>Sangrado</b>             | Hemorragia interna o hacia el exterior, espontánea o provocada             | Hemorragia interna o hacia el exterior, espontánea o provocada                          | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No |

|                                |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastorno del sensorio</b>  | Alteración neurológica y/o conciencia                                                        | Alteración neurológica y/o conciencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Cualitativa | Nominal Dicotómica |                      | _Sí<br>_No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Taquicardia</b>             | Frecuencia cardiaca más de 100 latidos por minuto                                            | Frecuencia cardiaca de más de 100 latidos por minuto al ingreso del paciente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Cualitativa | Nominal Dicotómica |                      | _Sí<br>_No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Hipotensión</b>             | Presión Arterial sistólica < de 80 mmHg                                                      | Presión Arterial sistólica < de 80 mmHg al ingreso del paciente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Cualitativa | Nominal Dicotómica |                      | _Sí<br>_No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Otros signos o síntomas</b> | Cualquier otro signo o síntoma no mencionado                                                 | Cualquier otro signo o síntoma no mencionado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Cualitativa | Nominal            |                      | _Hiporexia,<br>Convulsiones, etc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Gravedad para Malaria</b>   | Signos, síntomas y exámenes de laboratorio que indiquen criterio de gravedad para la Malaria | Sera definida por uno o varios criterios de gravedad que establece la norma técnica nacional:<br>-Postración: No puede deambular o sentarse solo.<br>-Intolerancia oral: Incapaz de alimentarse<br>-Compromiso de conciencia: Cualquier trastorno de conciencia<br>-Dificultad Respiratoria: Edema agudo pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria del adulto<br>-Insuficiencia renal<br>Aguda: Adulto: Diuresis menor de 0.5ml/kg/h<br>Niño: Diuresis menor 12ml/kg/24 o creatinina mayor a 3mg/dl | Cualitativa | Nominal Politómica | Criterio de Gravedad | _Postración<br>_Intolerancia oral<br>_Compromiso de conciencia<br>_Convulsiones<br>_Generalizadas<br>_Dificultad Respiratoria<br>_Insuficiencia renal Aguda<br>_Hipoglicemia<br>_Anemia aguda severa<br>_Hiperparasitemia<br>_Hemoglobinuria Malárica<br>_Ictericia<br>_Hipotensión<br>_Hiperpirexia<br>_Trastorno de la coagulación<br>_Acidosis |

|                                 |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |                   |                     |                                                              |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                      | <p>-Hipoglicemia: Glicemia menor de 60 mg/dl</p> <p>-Anemia aguda severa: Hcto: menor de 21%<br/>Hb: menor 7.0 gr/dl</p> <p>- Hiperparasitemia: 3+ (mayor 50,000 parásitos/ul) Mayor 2% de GR con formas asexuadas</p> <p>-Hemoglobinuria</p> <p>Malárica: Orina pardo oscura, o rojiza, proteinuria</p> <p>- Ictericia: Ictericia o bilirrubina mayor 3 gr/dl</p> <p>-Hipotensión: PA sistólica menor 80 mmhg</p> <p>-Hiperpirexia: Temperatura corporal axilar mayor a 39°C persistente</p> <p>- Trastorno de la coagulación: Recuento plaquetario &lt; 50,000/ml; Sangrado espontáneo</p> <p>-Acidosis: pH&lt; 7.25 o Bicarbonato &lt; 15 mEq/L</p> |              |                   |                     |                                                              |
| <b>VARIABLES LABORATORIALES</b> |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |                   |                     |                                                              |
| <b>Hemograma</b>                | Descripción y número de las diversas clases de células que se encuentran en una cantidad determinada | Será definida como el recuento de leucocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos, y recuento de plaquetas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cuantitativa | Numérico Discreta | % ó mm <sup>3</sup> | <p>_leuco: 5000, 10000,etc</p> <p>_Neutro, Baso, Eosf: %</p> |

|                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                   |              |                    |                |                                                                                                                          |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | de sangre y de las proporciones entre ellas                                                    |                                                                                                                                                                   |              |                    |                | _R. Plaq: 150mil, 450mil, etc                                                                                            |
| <b>Hemoglobina</b>        | Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre                                           | mide la cantidad de hemoglobina en sangre en g/dL                                                                                                                 | Cuantitativa | Numérico Discreta  | g/dL           | 7.0; 9.0; 12.0, etc                                                                                                      |
| <b>Glucosa</b>            | Análisis de azúcar en sangre                                                                   | Análisis de azúcar en sangre                                                                                                                                      | Cuantitativa | Numérico Continua  | mg/dL          | 51; 79; 86; etc                                                                                                          |
| <b>Función Renal</b>      | Pruebas que analizan la función renal                                                          | Será determinada por las pruebas de función renal que se dispone en el HRL y HAI: creatinina, Ac. úrico y Urea en sangre                                          | Cuantitativa | Numérico Discreta  | mg/dL          | _Creat: 0.5; 1.1; etc<br>_Ac. Úrico: 15; 45, etc                                                                         |
| <b>Función Hepática</b>   | Análisis que analizan la función hepática                                                      | Será determinada por las pruebas de función hepática que se dispone en el HRL y HAI: Bilirubina total y Fraccionadas; TGO; TGP; Proteínas Totales y Fraccionadas. | Cuantitativa | Numérico Discreta  | mg/dL          | BT; BF: 0.2; 3.1; etc<br>TGO; TGP: 10; 50; etc<br>PT; PF: 3; 8; etc                                                      |
| <b>AGA y Electrolitos</b> | Análisis de gases arteriales y electrolitos en sangre                                          | Análisis de gases arteriales y electrolitos en sangre: pH; PO2; PCO2; HCO3; Na+; K+                                                                               | Cuantitativa | Numérica Discreta  | mmo l/l ó mmHg | pH: 7.31;7.42;etc<br>PO2: 49; 83;etc<br>PCO2: 30; 44; etc<br>HCO3: 15; 27; etc<br>Na+: 136; 148;etc<br>K+: 3.1; 5.2; etc |
| <b>Uroanálisis</b>        | Parámetro que ayuda en el diagnóstico de infecciones en el aparato urinario o enfermedades del | Sera definida como el examen rápido de orina con el que cuenta el HRL y HAI                                                                                       | Cualitativa  | Nominal Dicotómica |                | _Normal<br>_Patológico                                                                                                   |



|                                          |                                                                                              |                                                                                                                          |             |                    |  |                                                                 |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|--|-----------------------------------------------------------------|
|                                          | riñón evidenciadas por la aparición de metabolitos anormales y otros cambios en la orina     |                                                                                                                          |             |                    |  |                                                                 |
| <b>Serología para leptospirosis</b>      | Prueba serológica que nos permite hacer el diagnóstico de leptospirosis                      | Sera determinada por unas de las dos pruebas serológicas reactivas para leptospirosis: Elisa IgM o MAT                   | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _MAT: Reactivo o No reactivo<br>_Elisa IgM: Positivo o Negativo |
| <b>PCR para Leptospirosis</b>            | Método molecular que nos permite realizar el diagnóstico de Leptospirosis                    | Será determinada por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para leptospira                                    | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _PCR: Positivo o Negativo                                       |
| <b>EVOLUCION CLINICA</b>                 |                                                                                              |                                                                                                                          |             |                    |  |                                                                 |
| <b>Requirió Manejo Uci/ Trauma Shock</b> | Unidad altamente especializada para manejo de pacientes en situación crítica                 | Será definida como el requerimiento de uci o trauma shock por parte del paciente, por complicaciones o situación crítica | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No                                                      |
| <b>Insuficiencia Renal Aguda</b>         | La lesión renal aguda es una pérdida rápida de la función renal debido al daño a los riñones | Será definida como pérdida rápida de función renal del paciente, evidenciado por las pruebas del perfil renal alterado.  | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No                                                      |
| <b>Insuficiencia Hepática Aguda</b>      | Es la incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica,           | Será definida como pérdida rápida de función Hepática del paciente, evidenciado                                          | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No                                                      |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                     |             |                    |  |                                              |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|--|----------------------------------------------|
|                              | como parte de la fisiología normal                                                                                                                                                                                                              | por las pruebas del perfil Hepático alterado.                                                                       |             |                    |  |                                              |
| <b>Arritmia Cardiac</b>      | variación de la Frecuencia cardiaca que no se justifica por razones fisiológicas. Se debe a trastornos ya sea en la generación o en la propagación del impulso cardíaco a través del sistema de conducción eléctrica o una combinación de ambos | Será definida como cualquier alteración del Ritmo normal del corazón evidenciada por el EKG                         | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No                                   |
| <b>Lesión Pulmonar aguda</b> | Son los cambios clínicos y radiográficos que afectan a los pulmones, caracterizado por hipoxemia grave de comienzo repentino y en el extremo más grave está el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)                                 | Se definirá como los cambios clínicos y radiográficos que afectan a los pulmones, desde la hipoxemia hasta el SDRA. | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí<br>_No                                   |
| <b>Otras Complicaciones</b>  | Otras complicaciones agudas que no encajan en las descritas anteriormente                                                                                                                                                                       | Otras complicaciones agudas que no encajan en las descritas anteriormente                                           | Cualitativa | Nominal            |  | THE; anemia; ictericia, obitación fetal, etc |
| <b>Fallecimiento</b>         | Persona que deja de existir debido a parámetros médicos                                                                                                                                                                                         | Será definida como el caso de muerte a causa                                                                        | Cualitativa | Nominal Dicotómica |  | _Sí                                          |

|                        |                                                                                                                                                     |                                                                                                                       |             |                       |  |                                                                                                                                                     |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | debido a la enfermedad u complicaciones de ella                                                                                                     | de la infección dual Malaria-Leptospirosis                                                                            |             |                       |  | _No                                                                                                                                                 |
| <b>Causa de Muerte</b> | Causa médica que conlleva a la muerte del Paciente                                                                                                  | Razón de muerte registrada en el certificado de defunción.                                                            | Cualitativa | Nominal               |  | _Falla multi-orgánica<br>_Insuficiencia renal severa<br>_Shock<br>_Otros                                                                            |
| <b>TRATAMIENTO</b>     |                                                                                                                                                     |                                                                                                                       |             |                       |  |                                                                                                                                                     |
| <b>Antimalárico</b>    | Medicamentos diseñados para prevenir o curar la malaria. Se indica para el tratamiento de la malaria para las con infección presuntiva o confirmada | Sera definida como aquel esquema de tratamiento antimalárico que recibió el paciente durante su estancia hospitalaria | Cualitativa | Nominal<br>Politómica |  | _Cloroquina + Primaquina (VO)<br>_Artesunato+ Mefloquina+ cloroquina (VO)<br>_Artesunato+ Clindamicina(EV)<br>_Quinina + Clindamicina(EV)<br>_Otros |
| <b>Antibiótico</b>     | Sustancia química que producen ciertos hongos o que son fabricados sintéticamente y que destruye microorganismos, especialmente las bacterias.      | Sera definida como el antibiótico de elección que recibió el paciente para tratar su leptospirosis.                   | Cualitativa | Nominal<br>Politómica |  | _Amoxicilina (VO)<br>_Doxiciclina (VO)<br>_Azitromicina (VO)<br>_Ceftriaxona (EV)<br>_Penicilina (EV)<br>_Otros                                     |

## CAPÍTULO III

### VI. METODOLOGÍA

#### 6.1 Tipo de estudio

El presente trabajo de investigación es de tipo:

- **Descriptivo:** Porque se describe la distribución sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas y complicaciones de los pacientes en estudio.
- **Transversal:** Porque se evalúa y registra las variables en un solo momento o período de tiempo en que ocurre el estudio.
- **Observacional:** Porque no se controla la asignación del paciente a una determinable variable.
- **Retrospectivo:** Porque la coinfección ocurrió antes del inicio del estudio y los datos fueron recolectados de las historias clínicas de los pacientes afectados.

#### 6.2 Población y Muestra

La población del estudio está constituida por todos los pacientes que fueron hospitalizados en los diferentes departamentos médicos, tras ser diagnosticados con Malaria y/o Leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.

##### 6.2.1 Criterios de Inclusión

Está constituido por todos los pacientes con coinfección de Malaria confirmados por gota gruesa y Leptospirosis confirmados por serología Elisa, MAT o PCR que fueron hospitalizados en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.

##### 6.2.2 Ubicación, Tiempo y Espacio

Aquellos pacientes que fueron hospitalizados en los diferentes departamentos médicos con infección dual malaria-leptospirosis, del Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos durante el periodo 2015 - 2017.

### **6.2.3 Muestra y tamaño Muestral**

El muestreo es de tipo no probabilístico por conveniencia y está conformado por todas las historias clínicas de los pacientes que estuvieron hospitalizados con diagnóstico confirmado por infección dual de malaria-leptospirosis, cuyos registros se encontraron debidamente llenados y cuyas historias estuvieron disponibles para la recolección de datos.

### **6.3 Técnicas e Instrumentos**

Técnica: recolección de datos en fichas directamente de las:

- Historias clínicas de los pacientes hospitalizados en Medicina, Pediatría, Gineco-Obstetricia y UCI – Trauma Shock.
- Registros hospitalarios de los servicios mencionados.

Instrumento: la ficha de recolección de datos fue validada por juicio de expertos en investigación u especialistas en los temas en mención.

### **6.4 Procedimiento para recolección y procesamiento de la información**

Este estudio estuvo comprendido por seis fases:

- I. Elaboración del proyecto.
- II. Obtención del permiso institucional y aprobación por Comité de Ética Institucional.
- III. Aplicación de los instrumentos.
- IV. Procesamiento y análisis de datos.
- V. Redacción de informe final.
- VI. Presentación de los resultados.

### **6.5 Procesamiento y análisis estadístico**

La recolección de datos se realizó mediante fichas de recolección impresas; después fueron analizadas mediante el programa Epi Info 7.2 para determinar frecuencia, en forma numérica y porcentual, medidas de tendencia central (media) y desviación estándar de las variables cuantitativas.

## **6.6 Aspectos éticos**

El protocolo pasó por el comité de ética e investigación del Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos para su evaluación, y permiso correspondiente para el acceso a las historias clínicas. En las fichas de recolección de datos no se colocaron nombres, ni características que identifiquen la historia clínica del paciente, fueron llenadas por personas capacitadas, y codificadas con números predeterminados asignados a cada establecimiento de salud. No se necesitó el consentimiento informado del paciente por ser un trabajo en el cual no se tuvo contacto directo con el mismo. El resultado se publicará solo con fines educativos.

## **6.7 Limitaciones**

Al momento de realizar la recolección de datos, las historias clínicas no estaban debidamente llenadas, datos insuficientes, letras ilegibles o ausentes para su revisión. La unidad de estadística de los hospitales donde se realizó el presente trabajo de investigación no podía brindar la relación exacta de los pacientes coinfectados, debido a que al momento del egreso sólo ingresan el diagnóstico principal del paciente.

## CAPÍTULO IV

### VII. RESULTADOS

**Tabla 1. Características socio-demográficas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI.**

| Variable                       |                        | N° | %    |
|--------------------------------|------------------------|----|------|
| <b>Edad</b>                    | 1 a 5 años             | 6  | 9.1  |
|                                | 6 a 9 años             | 2  | 3.0  |
|                                | 10 a 19 años           | 12 | 18.2 |
|                                | 20 a 29 años           | 13 | 19.7 |
|                                | 30 a 59 años           | 28 | 42.4 |
|                                | > igual a 60 años      | 5  | 7.6  |
| <b>Sexo</b>                    | Masculino              | 30 | 45.4 |
|                                | Femenino               | 36 | 54.6 |
| <b>Lugar de Procedencia</b>    | Urbano                 | 23 | 34.9 |
|                                | Urbano-Marginal        | 11 | 16.7 |
|                                | Rural                  | 32 | 48.5 |
| <b>Distrito de Procedencia</b> | San Juan B.            | 18 | 27.3 |
|                                | Iquitos                | 13 | 19.7 |
|                                | Belén                  | 3  | 4.6  |
|                                | Punchana               | 7  | 10.6 |
|                                | Otros distritos        | 25 | 37.9 |
| <b>Ocupación</b>               | Manufactura            | 7  | 10.6 |
|                                | Construcción           | 3  | 4.6  |
|                                | Comercio               | 6  | 9.1  |
|                                | Servicios              | 7  | 10.6 |
|                                | Estudiante/Ama de casa | 35 | 53.0 |
|                                | Sin ocupación          | 8  | 12.1 |
| <b>Grado de Instrucción</b>    | Analfabeto             | 9  | 13.6 |
|                                | Primaria               | 17 | 25.8 |
|                                | Secundaria             | 29 | 43.9 |
|                                | Técnica                | 5  | 7.6  |
|                                | Superior               | 6  | 9.1  |

El promedio de edad de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fue de 29.8 con un rango de 01 a 67 años (desviación estándar de 17.2). El grupo etario más frecuente fue el de 30 a 59 años con 42.4% (28/66).

El sexo femenino fue el más frecuente en los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis con 54.6% (36/66), el sexo masculino representó el 45.4% de los casos (30/66).

El 48.5% (32/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis proceden de la zona rural, el 34.9% (23/66) proceden de la zona urbana y el 16.7% (11/66) proceden de la zona urbano-marginal.

Dentro de la provincia de Maynas, San Juan fue el distrito de donde proceden la mayor cantidad de pacientes con coinfección malaria-leptospirosis con 27.3% (18/66) de los casos, seguido del distrito de Iquitos con el 19.7% (13/66) y el distrito de Punchana con el 10.6% (7/66). Belén fue el distrito con el menor porcentaje de casos con 4.6% (3/66). Otros distritos de donde proceden los pacientes coinfectados fueron, Parinari, Napo, Urarinas y Alto Nanay.

La ocupación más frecuente de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fue Estudiante/Ama de casa con 53.0% (35/66); seguido de pacientes sin ocupación con 12.1% (8/66).

El 43.9% (29/66) de los pacientes tuvieron un grado de instrucción secundaria, el 25.8% (17/66) presentó un grado de instrucción primaria, el 13.6% (9/66) fueron analfabetos, el 9.1% (6/66) y el 7.6% (5/66) constituyeron grados de instrucción superior y técnico respectivamente.



**Tabla 2. Características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI.**

| Variable                                                         |                                            | N° | %    |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----|------|
| Antecedente de malaria                                           | Si                                         | 29 | 43.9 |
|                                                                  | No                                         | 37 | 56.1 |
| Contacto con aguas servidas o zonas inundables                   | Si                                         | 40 | 60.6 |
|                                                                  | No                                         | 26 | 39.4 |
| Procede o reside de Zonas Endémicas de malaria y/o leptospirosis | Si                                         | 54 | 81.8 |
|                                                                  | No                                         | 12 | 18.2 |
| Crianza de Animales                                              | Domésticos                                 | 18 | 27.3 |
|                                                                  | Domésticos y silvestres                    | 22 | 33.3 |
|                                                                  | Ninguno                                    | 26 | 39.4 |
| Servicio de hospitalización                                      | Medicina                                   | 44 | 66.7 |
|                                                                  | Pediatría                                  | 10 | 15.2 |
|                                                                  | Gineco-Obstetricia                         | 12 | 18.2 |
| Comorbilidad crónica                                             | Si                                         | 8  | 12.1 |
|                                                                  | No                                         | 58 | 87.9 |
| Comorbilidad Aguda                                               | Si                                         | 24 | 36.4 |
|                                                                  | No                                         | 42 | 63.6 |
| Especie de Plasmodium                                            | <i>P. vivax</i>                            | 40 | 60.6 |
|                                                                  | <i>P. Falciparum</i>                       | 23 | 34.9 |
|                                                                  | Mixta                                      | 3  | 4.6  |
| Densidad Parasitaria                                             | ½ +                                        | 3  | 4.6  |
|                                                                  | 1 +                                        | 14 | 21.2 |
|                                                                  | 2 ++                                       | 30 | 45.5 |
|                                                                  | 3 +++ o más                                | 19 | 28.8 |
| Prueba diagnóstica para Leptospirosis*                           | Elisa IgM                                  | 54 | 81.8 |
|                                                                  | PCR                                        | 12 | 18.2 |
| Tiempo de enfermedad                                             | Media= 7.6 días; Max= 21 días; Min= 3 días |    |      |
| Tiempo de estancia Hospitalaria                                  | Media= 5.4 días; Max= 14 días; Min= 2 días |    |      |

\* No se encontraron diagnósticos por medio de MAT

El 56.1% (37/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis, no tuvieron antecedente de malaria y el 43.9% (24/66) sí presentaron dicho antecedente.

El 60.6% (40/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis tuvieron contacto con aguas servidas o zonas inundables, mientras que el 39.3% (26/66) de los pacientes no lo tuvieron.

El 81.8% (54/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis procedía y/o residía de una zona endémica de malaria y/o leptospirosis, mientras que el 18.2% (12/66) de los pacientes, no procedía y/o residía de alguna zona endémica.

El 60.6% (40/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis realizaba algún tipo de crianza de animales, mientras que el 39.4% (26/66) no lo realizaba.

El 66.7% (44/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis, se hospitalizó en el servicio de medicina y el 15.2% (10/66) en el servicio de pediatría.

El 87.9% (58/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis, no presentó ningún tipo de comorbilidad crónica. Las comorbilidades crónicas que se observaron fueron Diabetes mellitus tipo 2 (5/8) e hipertensión arterial (3/8).

El 63.6% (42/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección de malaria-leptospirosis, no presentó comorbilidades agudas. El 36.4% (24/66) si presentó algún tipo de comorbilidad aguda, siendo la infección de tracto urinario (13/24) y el dengue (11/24) los más frecuentes.

El 60.6% (40/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección de malaria-leptospirosis presentó infección por *P. vivax*, el 34.9% (23/66) por *P. falciparum* y el 4.6% (3/66) presentó infección mixta por *Plasmodium vivax-falciparum*.

El 45.5% (30/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis presentó una densidad parasitaria de 2++ cruces, el 28.8% (19/66) una densidad de 3 +++ cruces o más, mientras que el 4.6% (3/66) presentó una densidad de ½ + cruz.

La prueba diagnóstica para leptospirosis más frecuente fue por medio de serología Elisa IgM con el 81.8% (54/66) de los casos. El PCR para leptospira fue positivo en el 18.2% (12/66) de los casos, (8/12) en suero y (4/12) en orina.

La media del tiempo de enfermedad de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fue de 7.6 días, con un mínimo de 3 días y un máximo de 21 días.

La media del tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con coinfección malaria-leptospirosis fue de 5.4 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 14 días.

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI.**

| Variable                        |                          | N°    | %    |
|---------------------------------|--------------------------|-------|------|
| <b>Diagnóstico de ingreso</b>   | Síndrome Ictérico-Febril | 22    | 33.3 |
|                                 | Síndrome febril          | 15    | 22.7 |
|                                 | Malaria no complicada    | 15    | 22.7 |
|                                 | Malaria Grave            | 14    | 21.2 |
| <b>Gestación*</b>               | Si                       | 12/36 | 33.3 |
|                                 | No                       | 24/36 | 66.7 |
| <b>Trimestre de gestación**</b> | Primer Trimestre         | 3/12  | 25.0 |
|                                 | Segundo Trimestre        | 3/12  | 25.0 |
|                                 | Tercer trimestre         | 6/12  | 50.0 |
| <b>Gravedad para malaria</b>    | Si                       | 42    | 63.6 |
|                                 | No                       | 24    | 36.4 |
| <b>Características Clínicas</b> | Fiebre                   | 63    | 95.5 |
|                                 | Cefalea                  | 60    | 90.9 |
|                                 | Escalofríos              | 55    | 83.3 |
|                                 | Artralgia/mialgia        | 44    | 66.7 |
|                                 | Nauseas/vómitos          | 41    | 62.1 |
|                                 | Ictericia                | 37    | 56.1 |
|                                 | Malestar general         | 36    | 54.6 |
|                                 | Dolor abdominal          | 30    | 45.5 |
|                                 | Debilidad                | 10    | 15.2 |
|                                 | Disnea                   | 9     | 13.6 |
|                                 | Diaforesis               | 6     | 9.1  |
|                                 | Hipotensión              | 4     | 6.1  |
|                                 | Dolor lumbar             | 4     | 6.1  |
|                                 | Sangrado                 | 2     | 3.0  |
|                                 | Hepatoesplenomegalia     | 2     | 3.0  |
|                                 | Hiporexia                | 2     | 3.0  |
|                                 | Sufusión conjuntival     | 1     | 1.5  |
| Dolor en pantorrillas           | 1                        | 1.5   |      |
| Deposiciones liquidas           | 1                        | 1.5   |      |

\* El porcentaje fue calculado del total de 36 mujeres

\*\* El porcentaje fue calculado del total de 12 gestantes

El diagnóstico de ingreso hospitalario más frecuente de los pacientes con coinfección malaria-leptospirosis fue el Síndrome icterico-febril con el 33.3% (22/66) de los casos, seguido por el diagnóstico de Síndrome febril y Malaria no complicada con el 22.7% (15/66) de los casos cada uno.

El 33.3% (12/36) de las mujeres con coinfección malaria-leptospirosis fueron gestantes, mientras que el 66.7% (24/36) de las mujeres, eran no gestantes. Del grupo de gestantes, el 50% (6/12) se hospitalizaron en el tercer trimestre de gestación, el 25% (3/12) se hospitalizaron en el primer y segundo trimestre de gestación cada uno.

El 63.6% (42/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis tuvo algún criterio de gravedad para malaria, según NTS N° 116-2015-MINSA/DGSP-V.02. Los criterios de gravedad más frecuentes fueron, Ictericia clínica (13/42), trastorno de la coagulación (11/42) y anemia aguda severa (8/42).

Las características clínicas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fueron; fiebre 95.5% (63/66), cefalea 90.9% (60/66), escalofríos 83.3% (55/66), artralgia/mialgia 66.7% (44/66), náuseas y/o vómitos 62.1% (41/66), ictericia 56.1% (36/66), malestar general, 54.6% (36/66), dolor abdominal 45.5% (30/66), los demás signos y síntomas se encuentran por debajo del 15.2%.

**Tabla 4. Exámenes de laboratorio al ingreso hospitalario de los pacientes con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI.**

| Exámenes de laboratorio |                                   | N°    | %    |
|-------------------------|-----------------------------------|-------|------|
| Leucocitos              | Mayor a 10 000/mm <sup>3</sup>    | 14    | 21.2 |
|                         | 4 000 – 10 000/mm <sup>3</sup>    | 34    | 51.5 |
|                         | Menor a 4 000/mm <sup>3</sup>     | 18    | 27.3 |
| Plaquetas               | 150 000 a 450 000/mm <sup>3</sup> | 12    | 18.2 |
|                         | 100 000 a 149 999/mm <sup>3</sup> | 11    | 16.7 |
|                         | 50 000 a 99 999/mm <sup>3</sup>   | 20    | 30.3 |
|                         | Menor a 50 000/mm <sup>3</sup>    | 23    | 34.9 |
| Hemoglobina             | Mayor o igual a 11 g/dL           | 19    | 28.8 |
|                         | 10 a 10.9 g/dL                    | 14    | 21.2 |
|                         | 7 a 9.9 g/dL                      | 25    | 37.9 |
|                         | Menor a 7 g/dL                    | 8     | 12.1 |
| Glucosa                 | Mayor a 110 mg/dL                 | 11    | 16.7 |
|                         | 60 a 110 mg/dL                    | 55    | 83.3 |
|                         | Menor a 60 mg/dL                  | 0     | 0.0  |
| Creatinina              | Menor o igual a 1.2 mg/dL         | 44    | 66.7 |
|                         | 1.3 a 2.9 mg/dL                   | 15    | 22.7 |
|                         | Mayor o igual a 3 mg/dL           | 7     | 10.6 |
| Urea                    | Menor o igual a 45 mg/dL          | 44    | 66.7 |
|                         | Mayor a 45 mg/dL                  | 22    | 33.3 |
| Bilirrubina total*      | Menor o igual a 1.3 mg/dL         | 27/54 | 50.0 |
|                         | 1.31 a 2.99 mg/dL                 | 12/54 | 22.2 |
|                         | Mayor o igual a 3 mg/dL           | 15/54 | 27.8 |
| TGO**                   | Menor o igual a 40 U/L            | 19/51 | 37.2 |
|                         | Mayor a 40 U/L                    | 32/51 | 62.8 |
| TGP**                   | Menor o igual a 40 U/L            | 16/51 | 31.4 |
|                         | Mayor a 40 U/L                    | 35/51 | 68.6 |
| Proteínas totales***    | Menor de 6.0 g/dL                 | 10/22 | 45.4 |
|                         | Mayor o igual a 6.0 g/dL          | 12/22 | 54.6 |
| Albúmina***             | Menor a 3.5 g/dL                  | 18/22 | 81.8 |
|                         | Mayor o igual a 3.5 g/dL          | 4/22  | 18.2 |
| Globulina***            | Menor a 2.0 g/dL                  | 7/22  | 31.8 |
|                         | Mayor o igual a 2.0 g/dL          | 15/22 | 68.2 |

\* Data fue disponible sólo en 54 de 66 pacientes

\*\* Data fue disponible sólo en 51 de 66 pacientes

\*\*\* Data fue disponible sólo en 22 de 66 pacientes

El 51.5% (34/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis presentaron valores normales de leucocitos en sangre, el 27.3% (18/66) presentó leucopenia y el 21.2% (14/66) leucocitosis.

El 81.9% (54/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis presentaron algún grado de plaquetopenia, del total de pacientes; el 65.2% (43/66) presentó plaquetopenia menor a 100 000/mm<sup>3</sup>.

El 71.2% (47/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis presentaron algún grado de anemia, del total de pacientes; el 37.9% (25/66) presentó anemia moderada (Hb de 7 a 9.9 g/dL).

El 83.3% (55/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis presentaron un valor normal de glicemia (60 a 110 mg/dL), el 16.7% (11/66) presentó un valor elevado de glicemia (> 110 mg/dL). No se encontraron pacientes con hipoglicemia.

El 66.7% (44/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis presentaron valores normales de creatinina ( $\leq$  1.2 mg/dL) y urea ( $\leq$  45 mg/dL) en sangre. El 10.6% (7/66) presentó un nivel de creatinina  $\geq$  3 mg/dL.

El 50% (27/54) de los pacientes coinfectados presentaron hiperbilirrubinemia en sangre (> 1.3 mg/dL), del total de pacientes; 27.8% (15/54) presentó un nivel de bilirrubina total  $\geq$  3 mg/dL.

El 62.8% (32/51) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis presentaron valores elevados de TGO (mayor a 40 U/L). Del mismo modo el 68.6% (35/51) presentaron valores elevados de TGP (mayor a 40 U/L).

El 54.6% (12/22) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis presentaron valores normales de proteínas totales en sangre ( $\geq$  a 6 g/dL), el 81.8% (18/22) presentó Hipoalbuminemia (< 3.5 g/dL) y el 68.2% (15/22) presentó globulina sérica en valores normales ( $\geq$  2 g/dL).

**Tabla 5. Complicaciones de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI.**

| <b>Variable</b>                  |                                   | <b>N°</b> | <b>%</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------|----------|
| <b>Complicación médica</b>       | Anemia                            | 47        | 71.2     |
|                                  | Ictericia                         | 27        | 40.9     |
|                                  | Insuficiencia Renal Aguda         | 13        | 19.7     |
|                                  | Síndrome de distress Respiratorio | 10        | 15.2     |
|                                  | Trastorno hidroelectrolítico      | 5         | 7.6      |
|                                  | Arritmia Cardíaca                 | 3         | 4.5      |
|                                  | Óbito fetal                       | 3         | 4.5      |
|                                  | Insuficiencia Hepática            | 2         | 3.0      |
| <b>Requirió UCI/trauma Shock</b> | Si                                | 14        | 21.2     |
|                                  | No                                | 52        | 78.8     |

\* No se registraron defunciones debido a la coinfección malaria-leptospirosis

Las complicaciones médicas más frecuentes de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fueron; Anemia 71.2% (47/66), ictericia 40.9% (27/66), insuficiencia renal aguda 19.7% (13/66), síndrome de distress respiratorio agudo 15.2% (10/66). Además, 25% (3/12) de las gestantes presentó la complicación de óbito fetal.

El 21.2% (14/66) de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis requirió de una unidad de cuidados intensivos, cuidados intermedios o trauma shock. El 78.8% (52/66) no tuvo la necesidad de una Uci/trauma shock.

No se reportaron pacientes fallecidos debido a la coinfección de malaria-leptospirosis durante el periodo de estudio.

**Tabla 6. Tratamiento antimalárico de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI.**

| <b>Esquema Antimalárico</b>               | <b>N°</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------------|-----------|----------|
| Artesunato + Clindamicina (EV)            | 41        | 62.1     |
| Cloroquina + Primaquina (VO)              | 12        | 18.2     |
| Quinina + Clindamicina (EV)               | 7         | 10.6     |
| Artesunato + Mefloquina + Primaquina (VO) | 6         | 9.1      |

Con respecto al esquema de tratamiento antimalárico de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis, el 62.1% (41/66) de los pacientes recibió Artesunato más Clindamicina por vía Endovenosa, el 18.2% (12/66) recibió Cloroquina más Primaquina por vía oral, y sólo el 9.1% (6/66) recibió Artesunato más Mefloquina más Primaquina por vía oral.

**Tabla 7. Tratamiento antibiótico de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis en el HRL y HI.**

| <b>Tratamiento Antibiótico</b> | <b>N°</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------|-----------|----------|
| Ceftriaxona (EV)               | 35        | 53.0     |
| Azitromicina (VO)              | 5         | 7.6      |
| Doxiciclina (VO)               | 4         | 6.1      |
| Ciprofloxacino (EV)            | 2         | 3.0      |
| Amoxicilina (VO)               | 2         | 3.0      |
| Ninguno                        | 18        | 27.3     |

Con respecto al tratamiento antibiótico de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis, el 53% (35/66) de los pacientes recibió Ceftriaxona endovenosa, el 7.6% (5/66) recibió azitromicina por vía oral, mientras que el 27.3% (18/66) de los pacientes no recibió ningún tipo de antibiótico.



## VIII. DISCUSIÓN

Se evaluaron un total de 66 casos de pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis, 30 casos en el Hospital Regional de Loreto y 36 Casos en el Hospital Iquitos.

La edad promedio de los pacientes con coinfección malaria-leptospirosis fue de 29.8 años con un rango de edad de 1 a 67 años, similar a los datos encontrados por **GURJAR** (1), quien encontró un promedio de edad de 33 años y un rango de edad de 24 a 60 años. Además, se encontró similitud con los datos de **LOGANATHAN** (12), quien encontró una media de edad de 29 años.

El sexo femenino representó el 54.6% de los casos, como lo encontrado por **LINDO** (14) y **LOGANATHAN** (12), donde el 54.9% y 54.2% eran mujeres respectivamente. No obstante, difiere de los resultados encontrados por **GURJAR** (1) y **CHAKRABORTY** (10) donde el 77.8% y 80% eran varones respectivamente.

La mayor cantidad de pacientes coinfectados procedían de la zona rural 48.5% y urbana 34.9%, asimismo, la mayoría procede de distritos ajenos a la provincia de Maynas con 37.9%, seguido por el distrito de San Juan en Maynas con 27.3%, se puede inferir que la suma de estas variables se relaciona con los datos proporcionados por el **MINISTERIO DE SALUD** (5), quienes reportaron que la mayoría de casos de malaria proceden de las zonas rurales y la mayor cantidad de casos de leptospirosis proceden de zonas urbanas como el distrito de San Juan.

La ocupación más frecuente de los pacientes coinfectados fue la de Estudiante/Ama de casa con 53% y el grado de instrucción más frecuente fue secundaria con 43.9%. se puede inferir que los pacientes que presentan la coinfección malaria-leptospirosis son personas que tienen un bajo grado de instrucción y que podrían estar más expuestos al vector de la malaria por las diferentes actividades que realizan dentro u alrededor de sus hogares, los mismos que se encuentran en condiciones insalubres, propicio para afectarse de leptospirosis. Esta afirmación deberá confirmarse en estudios posteriores.

El 56.1% de los pacientes coinfectados refirieron no haber tenido antecedente de malaria, el 60.6% tuvo contacto con agua servidas y/o zonas inundables y 81.8% procede o reside de alguna zona endémica de malaria y/o leptospirosis. Los estudios anteriores sobre esta coinfección no revelaron datos de estas variables, no obstante, se puede inferir que la

primoinfección de malaria podría ser un factor condicionante para contraer leptospirosis en lugares endémicos como la selva peruana, donde las personas viven en lugares aledaños al cauce de los ríos o quebradas, zonas inundables donde se carecen de los servicios básicos y donde asientan estas infecciones. Sin embargo, esta afirmación deberá confirmarse con estudios analíticos posteriores. El 60.6% de los pacientes coinfectados realizaban crianza de animales, similar a lo encontrado por **PEREZ-GARCÍA** (16), quien encontró que en los niños convivir con animales domésticos se relaciona con leptospirosis.

Sólo una pequeña cantidad de los pacientes coinfectados tuvo algún tipo de comorbilidad crónica, siendo la DM-2 (5/8) y la HTA (3/8) las más frecuentes; similar al estudio de **GURJAR** (1), quien encontró que dos pacientes padecían DM-2 e HTA. Por otro lado, aproximadamente un tercio de los pacientes coinfectados presentó comorbilidad aguda, siendo la ITU (19.7%) y el dengue (16.7%) los más frecuentes, a diferencia del estudio de **LINDO** (14), quien encontró que sólo una pequeña proporción de sus muestras fueron seropositivas para malaria, leptospirosis y dengue (0.2%).

El 60.6% de los pacientes coinfectados estuvieron parasitados por el *P. vivax*; correlacionándose a los datos de **LOGANATHAN** (12), donde el 75% tuvo coinfección por *P. vivax*. No obstante, la coinfección también es posible con el parásito del *P. falciparum*, como lo describe el estudio de **CHAKRABORTY** (10), donde de 12 pacientes diagnosticados de leptospirosis, cinco presentaron infección por *P. falciparum*, no habiendo pacientes parasitados por *P. vivax*. Para el nuestro estudio en *P. falciparum* representó el 34.9% de los pacientes coinfectados.

De las pruebas disponibles para el diagnóstico de leptospirosis, del total de pacientes coinfectados, el 81.8% presentaba serología Elisa IgM positivo; como en el estudio de **GURJAR** (1), donde el 88.9% de los pacientes tenía serología Elisa IgM positivo y de estos, el 43.8% tenía además MAT reactivo. Asimismo, otros investigadores como **LINDO** (14) y **CHAKRABORTY** (10), utilizaron la serología por Elisa IgM positiva como prueba diagnóstica para leptospirosis en todos sus pacientes, debido a la alta sensibilidad y especificidad de la prueba en mención.

El tiempo de enfermedad promedio de los pacientes coinfectados fue de 7.6 días, a diferencia de lo encontrado por **GURJAR** (1), donde el promedio de casos reportados fue de 13.33 días. La media de estancia hospitalaria fue de 5.4 días, similar al estudio de

**CRAKRABORTY** (10), donde los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de 6.4 días; y diferente a lo reportado por **GURJAR** (1), donde la media de estancia fue de 12.3 días. No obstante, debemos considerar que los estudios previos son con un número pequeño de casos.

En un tercio de los pacientes coinfectados el diagnóstico de ingreso hospitalario fue el síndrome icterico-febril, seguido por los diagnósticos de síndrome febril y malaria no complicada con 22.7% cada uno, lo cual refleja la dificultad para considerar una coinfección malaria-leptospirosis solamente con un diagnóstico de ingreso. Esta afirmación deberá corroborarse con futuras investigaciones.

Las gestantes representaron un tercio de las mujeres en este estudio, siendo las gestantes del tercer trimestre las más afectadas (50%), como lo reportado por **SAMANTA** (15), quien reportó esta coinfección en una gestante del tercer trimestre. No obstante, la coinfección malaria-leptospirosis también puede presentarse en gestantes de primer y segundo trimestre, como lo reportado por **MAHAJAN Y CHHAPRA** (13), quienes reportaron esta coinfección en una primigesta del segundo trimestre. Quedando en evidencia que la coinfección se presenta con relativa frecuencia en mujeres embarazadas.

Con respecto a las características clínicas de los pacientes coinfectados, los tres síntomas y/o signos más frecuentes fueron; fiebre, cefalea y escalofríos, seguidos en frecuencia por artralgia/mialgia, náuseas y/o vómitos e ictericia. Estos síntomas son similares a lo encontrado con **GURJAR** (1) (fiebre, cefalea, mialgia, sensorio alterado e hipotensión) **LOGANATHAN** (12) (fiebre, cefalea, mialgia, ictericia, manifestaciones del SNC), **MAHAJAN Y CHHAPRA** (13) (fiebre, cefalea, rigidez, ictericia y dolor abdominal) y **SAMANTA** (15) (fiebre, ictericia, sufusión conjuntival, coluria, disnea y malestar general).

En relación al examen de hemograma, los leucocitos en la coinfección malaria-leptospirosis se presentaron más frecuentemente con valores normales (51.5%), pero también se pueden presentar con menor frecuencia como leucopenia (27.3%) o leucocitosis (21.2%), evidenciando que los valores leucocitarios tienen una presentación variable, como lo reportó **MAHAJAN Y CHHAPRA** (13) en su caso, leucocitos normales ( $8\ 100/\text{mm}^3$ ); y **BALIGA** (11) quien reportó leucopenia en sus casos. El 65.2% de los pacientes coinfectados presentó plaquetopenia menor a  $100\ 000/\text{mm}^3$ , como lo reportó **MAHAJAN Y CHHAPRA** (13) en su caso, plaquetopenia de  $90\ 000/\text{mm}^3$  y

**BALIGA** (11), quien también reportó plaquetopenia en sus casos, con un promedio de 50 500/mm<sup>3</sup> plaquetas. Quedando en evidencia que la coinfección malaria-leptospirosis se presenta más frecuentemente con plaquetopenia menor a 100 000/mm<sup>3</sup>. El 37.9% de los pacientes coinfectados presentaron anemia moderada, **MAHAJAN Y CHHAPRA** (13) reportaron anemia moderada de 7.5 g/dL en su caso; mientras que **BALIGA** (11) encontró un promedio de hemoglobina de 9.3 g/dL en sus casos.

El 66.7% de los pacientes coinfectados presentaron un valor normal de creatinina en sangre, no obstante, un tercio de los pacientes cursó con creatinina elevada en sangre, como lo reportado por **GURJAR** (1) y **MAHAJAN Y CHHAPRA** (13), quienes reportaron elevación de creatinina en sangre en sus casos de coinfección.

Respecto a las pruebas de función hepática, la mitad de los pacientes coinfectados presentaron hiperbilirrubinemia total; similar a **MAHAJAN Y CHHAPRA** (13) y **BALIGA** (11), quienes reportaron hiperbilirrubinemia total en sus casos. Aproximadamente dos tercios de los pacientes coinfectados presentaron valores elevados de TGO y TGP; **BALIGA** (11) reportó TGO y TGP elevadas en sus casos; mientras que **MAHAJAN Y CHHAPRA** (13) reportaron valores normales de TGO/TGP en su caso.

Las complicaciones médicas más frecuentes en los pacientes coinfectados fueron; Anemia (71.2%), Ictericia (40.9%), IRA (19.7%) y el ARDS (15.2%); similar al estudio de **LOGANATHAN** (12), quien encontró que la ictericia (19%), la malaria cerebral (12%) y la anemia (10%) eran las más frecuentes. Asimismo, se encontró cierta similitud con **GURJAR** (1), donde la injuria renal aguda (61%) y el distress respiratorio agudo (17%), fueron las complicaciones más frecuentes.

El 62.1% de los pacientes recibió artesunato más clindamicina IV como esquema de tratamiento antimalárico y el 53% recibió ceftriaxona como tratamiento antibiótico; similar a **CHACRABORTY** (10), donde se usó una terapia de artesunato IV más ampicilina/amoxicilina como antibiótico; en el estudio **LOGANATHAN** (12) se usó cloroquina más doxiciclina en los casos no complicados y los casos severos con quinina más penicilina IV; **SAMANTA** (15), **BALIGA** (11) y **SRINIVAS** (7) utilizaron artesunato IV, ceftriaxona IV y doxiciclina VO en sus casos reportados. Cerca de un cuarto de los pacientes coinfectados no recibieron ningún tipo de antibiótico, deduciendo que estos pacientes se presentaron como casos leves u oligosintomáticos. Esta afirmación deberá corroborarse con futuras investigaciones.

## IX. CONCLUSIONES

- Las características socio-demográficas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fueron:
  - Mujeres
  - Adultos
  - Proceden de zona Rural
  - Proceden de San Juan en Maynas
  - Ocupación Estudiante/ama de casa
  - Grado de instrucción secundaria
- Las características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fueron:
  - Sin antecedente de malaria
  - Tienen contacto con zonas inundables o aguas servidas
  - Proceden o residen en zonas endémicas
  - Realizan algún tipo de crianza de animales
  - Sin comorbilidades agudas o crónicas
  - Parasitados en su mayoría por el *P. vivax*
  - Densidad parasitaria 2 ++ cruces
  - Media de tiempo de enfermedad: 7.62 días
  - Media de estancia hospitalaria: 5.37 días
- Las características laboratoriales de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fueron:
  - leucocitos normales, bajos o elevados en menor frecuencia.
  - Plaquetopenia menor a 100 00/mm<sup>3</sup>
  - Anemia menor o igual a 9.9 g/dL
  - Función Renal: normal o disminuida con retención nitrogenada
  - Función Hepática: normal, o con hiperbilirrubinemia y transaminasas elevadas.

- Las características clínicas de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fueron:
  - Diagnóstico de ingreso: Síndrome icterico-febril, síndrome febril o malaria no complicada en menor frecuencia.
  - Signos y síntomas más frecuentes:
    - Fiebre, cefalea y escalofríos
  - Le siguen en frecuencia:
    - Artralgia/mialgia, Náusea/ Vómitos e Ictericia
  
- Las complicaciones más frecuentes de los pacientes hospitalizados con coinfección malaria-leptospirosis fueron:
  - Anemia
  - Ictericia
  - Insuficiencia renal aguda
  - Síndrome de distress respiratorio agudo
  - Obitación fetal en gestantes
  
- El tratamiento antimalárico y antibiótico más frecuente de los pacientes con coinfección malaria-leptospirosis fueron:
  - Artesunato más Clindamicina EV
  - Cloroquina más Primaquina VO
  
  - Ceftriaxona
  - Azitromicina
  - Un cuarto de los pacientes no recibió ningún antibiótico.
  
- El diagnóstico de la coinfección malaria-leptospirosis es difícil y requiere un alto índice de sospecha, que debe incluir aspectos epidemiológicos, clínicos y laboratoriales. Por lo cual el clínico deberá considerar siempre en su plan de trabajo de las personas afectas de malaria, exámenes para el descarte de leptospirosis de acuerdo a los criterios antes señalados.

## **X. RECOMENDACIONES**

- Tener en cuenta las características socio-demográficas y epidemiológicas de los pacientes para hacer una sospecha diagnóstica de coinfección malaria-leptospirosis.
- Tener en cuenta las manifestaciones clínicas y laboratoriales de los pacientes para sospechar de una posible coinfección malaria-leptospirosis.
- Ante la sospecha de un caso de coinfección malaria-leptospirosis, iniciar una terapia antimalárica y antibiótica temprana.
- La coinfección malaria-leptospirosis se presenta con relativa frecuencia en mujeres embarazadas, por lo cual se debe estar alerta ante cualquier complicación, que incluye el riesgo de obitación fetal.
- Informar al personal de salud sobre la posibilidad de coinfección malaria-leptospirosis en nuestra región, su presentación clínica y posibles complicaciones.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gurjar M, Saigal S, Baronia AK, Azim A, Poddar B, & Singh RK. Clinical manifestations of co-infection with malaria and leptospirosis. *Trop Doct* [Internet]. 2011 Jul [citado 2018 Ene 3]; 41(3): 175-8. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/td.2011.110082>
2. Organisation mondiale de la santé. World malaria report: 2016. 2016.
3. WHO | Leptospirosis [Internet]. WHO. [citado 2018 Ene 5]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/leptospirosis/en/>
4. Terpstra WJ, World Health Organization, & International Leptospirosis Society, editores. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: World Health Organization; 2003. 109 p.
5. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades M de S. Sala Situacional para el Análisis de Situación de Salud - SE 50-2017 [Internet]. [citado 2018 Ene 4]. Disponible en: [http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14&Itemid=121](http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=14&Itemid=121)
6. Wongsrichanalai C, Murray CK, Gray M, Miller RS, McDaniel P, Liao WJ, et al. Co-infection with malaria and leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2003 May; 68(5): 583-5.
7. Srinivas R, Agarwal R, & Gupta D. Severe sepsis due to severe falciparum malaria and leptospirosis co-infection treated with activated protein C. *Malar J* [Internet]. 2007 Abr [citado 2018 Ene 7]; 6: 42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1950478/>
8. Ministerio de salud D. Norma Técnica de Salud para la Atención de la Malaria y Malaria Grave en el Perú. Loreto; 2015.
9. Ministerio de salud. NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LA PERSONA AFECTADA CON LEPTOSPIROSIS. 2006.
10. Chakraborty A, Ahmed S, Bharati S, & Bhattacharya P. Coexistence of Leptospirosis with Falciparum malaria. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2007 [citado 2018 Abr 24]; 11(2): 102. Disponible en: <http://www.ijccm.org/text.asp?2007/11/2/102/33395>
11. Baliga KV, Uday Y, Sood V, & Nagpal A. Acute febrile hepato-renal dysfunction in the tropics: co-infection of malaria and leptospirosis. *J Infect Chemother* [Internet]. 2011 Ene [citado 2018 Abr 23]; 17(5): 694-7. Disponible en: [http://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(11\)70448-2/abstract](http://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(11)70448-2/abstract)
12. Loganathan N, Ramalingam S, D R, & Shivakumar S. Co-infection of Malaria and Leptospirosis - A hospital based study from South India. 2012. 117 p.



13. Mahajan SK, & Chhapra D. Leptospirosis complicating the malarial fever in pregnancy: An unusual complication. *Int J Case Rep Images IJCRI* [Internet]. 2013 Abr [citado 2018 Abr 23]; 3(8): 39-42. Disponible en: <http://www.ijcasereportsandimages.com/archive/2012/08-2012-ijcri/004-08-2012-mahajan/index.php>
14. Lindo J, Brown PD, Vickers I, Brown M, Jackson ST, & Lewis-Fuller E. Leptospirosis and malaria as causes of febrile illness during a dengue epidemic in Jamaica. *Pathog Glob Health*. 2013 Sep; 107(6): 329-34.
15. Samanta S, Samanta S, & Haldar R. Emergency caesarean delivery in a patient with cerebral malaria-leptospira co infection: Anaesthetic and critical care considerations. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2014 [citado 2018 Ene 7]; 58(1): 55-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968654/>
16. Pérez-García J, Arboleda M, & Agudelo-Flórez P. Leptospirosis infantil en pacientes con síndrome febril en la Región de Urabá, Colombia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2016 Dic [citado 2018 Ene 4]; 33: 745-50. Disponible en: [https://scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342016000400745](https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000400745)
17. OMS | Paludismo [Internet]. WHO. [citado 2018 Ene 18]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/es/>
18. Guerra CA, Howes RE, Patil AP, Gething PW, Van Boeckel TP, Temperley WH, et al. The International Limits and Population at Risk of Plasmodium vivax Transmission in 2009. Carlton JM, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010 Ago [citado 2018 Ene 18]; 4(8): e774. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0000774>
19. La situación actual de la malaria. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2007 Jun [citado 2018 Ene 18]; 21: 403-4. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpsp/2007.v21n6/403-404/#>
20. RTV-Malaria [Internet]. [citado 2018 Ene 18]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/uats/rtv\\_files/rtv0501.htm#ciclo](http://www.bvs.sld.cu/uats/rtv_files/rtv0501.htm#ciclo)
21. Ciclo biológico del plasmodium [Internet]. Malaria y plasmodium. 2015 [citado 2018 Ene 18]. Disponible en: <https://malariayplasmodium.wordpress.com/ciclo-biologico-del-plamodium/>
22. El Paludismo [Internet]. [citado 2018 Ene 18]. Disponible en: [http://sameens.dia.uned.es/Trabajos13/Trab\\_Publicos/Trab\\_2/Melero\\_Alcibar\\_2/huapedintermediario.html](http://sameens.dia.uned.es/Trabajos13/Trab_Publicos/Trab_2/Melero_Alcibar_2/huapedintermediario.html)
23. Kelley WN. Medicina interna. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 1992.
24. Teresa Uribarren Berrueta. Paludismo o Malaria [Internet]. Departamento de microbiología y parasitología. 2017 [citado 2018 Ene 18]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/paludismo.html>

25. Organisation mondiale de la santé. Guidelines for the treatment of malaria [Internet]. 2015 [citado 2018 Ene 3]. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
26. Jiménez JIS, Marroquin JLH, Richards GA, & Amin P. Leptospirosis: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2018 Feb; 43: 361-5.
27. Haake DA, & Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2015 [citado 2018 Ene 19]; 387: 65-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442676/>
28. Rivera P, Ticlla M, Balda L, Gonzalez D, & Céspedes M. Diversidad genética de aislamientos peruanos de *Leptospira* spp. mediante electroforesis en gel de campo pulsado. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2012 Dic [citado 2018 Ene 19]; 29: 469-76. Disponible en: [https://scielosp.org/scielo.php?pid=S1726-46342012000400008&script=sci\\_arttext&tlng=es](https://scielosp.org/scielo.php?pid=S1726-46342012000400008&script=sci_arttext&tlng=es)
29. World Health Organization. Report of the second meeting of the leptospirosis burden epidemiology reference group [Internet]. Geneva : World Health Organization; 2011. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44588>
30. Vargas-Cuba F, García-Apaico V, Céspedes M, Palomino-Enciso M, & Ayala-Huaytalla T. Seroprevalencia Y Factores Asociados Con Leptospirosis En Pacientes Con Síndrome Febril En Ayacucho, Perú 2005. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2008 [citado 2018 Ene 19]; 25(2): 190-4. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36311608006>
31. Oficina General de Epidemiología / Instituto Nacional de Salud. Leptospirosis [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2000 [citado 2018 Ene 19]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/m%C3%B3dulo%20%C3%A9nico%20leptospirosis.pdf>
32. LEPTOSPIROSIS [Internet]. [citado 2018 Ene 20]. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/revisiontemas/tema25/leptospirosis.htm>
33. Sanchez JD. Información general: Leptospirosis | OPS OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2012 [citado 2018 Ene 20]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7821%3A2012-informacion-general-leptospirosis&catid=4784%3Aleptospirosis-contents&Itemid=0&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7821%3A2012-informacion-general-leptospirosis&catid=4784%3Aleptospirosis-contents&Itemid=0&lang=es)
34. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, & Susaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Jun; 36(12): 1507-13.
35. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, Calubaquib C, Santiago E, Ranoa CP, et al. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet Lond Engl*. 1988 Feb; 1(8583): 433-5.

## XII. ANEXOS

### ANEXO N° 01: Instrumento

“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y COMPLICACIONES DE LA COINFECCIÓN ENTRE MALARIA Y LEPTOSPIROSIS EN EL HRL Y HI. 2015 - 2017”

- Código: \_\_\_\_\_
1. Edad:
  2. Sexo
    - a. Masculino
    - b. Femenino
  3. Lugar de Procedencia
    - a. Urbano
    - b. Urbano-Marginal
    - c. Rural
  4. Distrito de Procedencia
    - a. San Juan B
    - b. Iquitos
    - c. Belén
    - d. Punchana
    - e. Otro: \_\_\_\_\_
  5. Ocupación:
    - a. Manufactura
    - b. Construcción
    - c. Comercio
    - d. Servicios
    - e. Estudiantes/ama de casa
    - f. Sin ocupación
  6. Grado de Instrucción
    - a. Analfabeto
    - b. Primaria
    - c. Secundaria
    - d. Técnica
    - e. Superior
  7. Antecedente de Malaria
    - a. Sí
    - b. No
  8. Contacto con aguas servidas o zonas inundables
    - a. Sí
    - b. No
  9. Crianza de animales
    - a. Domésticos
    - b. Silvestres
    - c. Ambos
    - d. Ninguno
  10. Diagnóstico de Ingreso
    - a. Sind Febril
    - b. Malaria no complicada
    - c. Malaria Grave
    - d. Leptospirosis
    - e. Sind Ictérico-Febril
    - f. Otro: \_\_\_\_\_
  11. Servicio de hospitalización
    - a. Medicina
    - b. Pediatría
    - c. Gineco-Obstetricia
  12. Tiempo de Enfermedad (días):
  13. Tiempo de estancia Hospitalaria (días):
  14. Especie de Plasmodium:
    - a. *P. vivax*
    - b. *P. falciparum*
    - c. Mixta
    - d. Otro: \_\_\_\_\_
  15. Carga Parasitaria:
    - a. +/2
    - b. +
    - c. ++
    - d. +++ ó >
  16. Comorbilidad Crónica
    - a. Sí
    - b. No
  17. Otras infecciones Agudas
    - a. Sí
    - b. No
  18. Procede a Zonas endémicas de Malaria y/o Leptospirosis
    - a. Sí
    - b. No
  19. Gestación
    - a. Sí
    - b. No
  20. Trimestre de gestación:
    - a. Primer Trimestre
    - b. Segundo Trimestre
    - c. Tercer Trimestre

21. Signos y síntomas de ingreso
- Fiebre Sí\_\_ No\_\_
  - Cefalea Sí\_\_ No\_\_
  - Artralgia/mialgia: Sí\_\_ No\_\_
  - Sufusión conjuntival: Sí\_\_ No\_\_
  - Ictericia: Sí\_\_ No\_\_
  - Dolor Abdominal: Sí\_\_ No\_\_
  - Disnea Sí\_\_ No\_\_
  - Escalofríos: Sí\_\_ No\_\_
  - Diaforesis: Sí\_\_ No\_\_
  - Náuseas/Vómitos Sí\_\_ No\_\_
  - Debilidad: Sí\_\_ No\_\_
  - Sangrado: Sí\_\_ No\_\_
  - Trastorno de sensorio Sí\_\_ No\_\_
  - Taquicardia Sí\_\_ No\_\_
  - Hipotensión Sí\_\_ No\_\_
  - Otro signo o síntoma: \_\_\_\_\_
22. Gravedad Para malaria Sí\_\_ No\_\_
- Postración Sí\_\_ No\_\_
  - Intolerancia oral Sí\_\_ No\_\_
  - Alteración de Conciencia Sí\_\_ No\_\_
  - Convulsiones  $\geq 1$  Sí\_\_ No\_\_
  - Dificultad Respiratoria Sí\_\_ No\_\_
  - Insuficiencia renal Aguda Sí\_\_ No\_\_
  - Hipoglicemia Sí\_\_ No\_\_
  - Anemia aguda severa Sí\_\_ No\_\_
  - Hiperparasitemia Sí\_\_ No\_\_
  - Hemoglobinuria Malárica Sí\_\_ No\_\_
  - Ictericia Sí\_\_ No\_\_
  - Hipotensión Sí\_\_ No\_\_
  - Hiperpirexia Sí\_\_ No\_\_
  - Trastorno de coagulación Sí\_\_ No\_\_
  - Acidosis Sí\_\_ No\_\_
23. Hemograma
- Leucocitos:
  - Neutrófilos:
  - Plaquetas:
24. Hemoglobina:
25. Glucosa:
26. Función Renal:
- Creatinina Sérica:
  - Urea Sérica:
27. Función Hepático:
- Bilirrubina Total:
    - Bilirrubina Directa:
    - Bilirrubina Indirecta:
  - TGO:
  - TGP:
  - Proteínas Totales:
    - Albúmina:
    - Globulina:
28. AGA y Electrolitos
- pH:
  - PO2:
  - PCO2:
  - HCO3
  - Na+:
  - K+:
29. Uroanálisis
- Normal
  - Patológico
30. Prueba de Leptospirosis:
- Elisa IgM
    - Positivo
    - Negativo
  - MAT
    - Reactivo
    - No Reactivo
  - PCR
    - Positivo
    - Negativo
31. Complicación Médica
- Insuficiencia Renal Aguda
  - Lesión Pulmonar Aguda
  - Insuficiencia Hepática Aguda
  - Arritmia Cardíaca
  - Ninguna
  - Otros: \_\_\_\_\_
32. Requirió Uci/Trauma Shock
- Si
  - No
33. Fallecimiento:
- Si
  - No
34. Causa de Fallecimiento:
- Falla multiorgánica
  - Insf Renal severa
  - Shock
  - Otro: \_\_\_\_\_
35. Tratamiento antipalúdico:
- Cloroquina+ Primaquina(VO)
  - Artesunato+ Mefloquina+ Primaquina (VO)
  - Artesunato+ Clindamicina(EV)
  - Quinina+ Clindamicina(EV)
36. Tratamiento antibiótico:
- Doxiciclina (VO)
  - Amoxicilina (VO)
  - Azitromicina (VO)
  - Ceftriaxona (EV)
  - Penicilina (EV)
  - Ninguno
  - Otro: \_\_\_\_\_

**ANEXO N° 02: Permiso institucional por el Comité de Ética del Hospital Iquitos  
para la recolección de datos**



HOSPITAL IQUITOS "CESAR GARAYAR GARCIA"  
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ETICA EN INVESTIGACION

**CONSTANCIA Nº 056-CIEI-HICGG-2018**

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Iquitos "Cesar Garayar García" **Certifica** que el Anteproyecto de Tesis señalado a continuación fue APROBADO, para el consentimiento del estudio, siendo catalogado como un ESTUDIO CON RIESGO BAJO, visto el resumen y los objetivos del anteproyecto, se detalla los siguientes datos :

Título del Proyecto: "Caracterización Clínica y Complicaciones de la Coinfección Malaria – Leptospirosis en el Hospital Regional – Hospital Iquitos "Cesar Garayar García" del 2015 - 2017

Consentimiento Informado: Versión – 24 abril del 2018

Código de Inscripción: 056-ID-COMITÉ DE ETICA HICGG – 2018

Modalidad de Investigación: Extra Institucional

Investigador (a): Bach. Andy PADILLA AREVALO  
Investigador Principal, Bach. FM, UNAP)

Asistente(s) de Investigación: Bach. Andy PADILLA AREVALO  
Asistente Investigadora  
(Enrolamiento y toma de datos de H.C.)

La APROBACION considera el cumplimiento de los estándares del Instituto Nacional de Salud, las Prioridades Regionales de Investigación, el balance riesgo/beneficio, y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a las plazos y normas establecidas. El Investigador alcanzara un informe final al término de este. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento (1 año calendario) hasta el 24 de Abril del 2019. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Iquitos, 24 de abril del 2018

GOBIERNO REGIONAL DE LORETO  
DIRECCION REGIONAL DE SALUD  
HOSPITAL IQUITOS "CESAR GARAYAR GARCIA"

  
M.I. MOISES G. SIMUJUNTA MALDONADO  
PRESIDENTE  
COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION

**ANEXO N° 03: Permiso institucional por el Comité de Ética del Hospital  
Regional de Loreto para la recolección de datos**



HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "Felipe Arriola Iglesias"

OFICINA DEL COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

**CONSTANCIA N° 020- CIEI – HRL – 2018**

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del Hospital Regional de Loreto certifica que el proyecto de investigación, señalado a continuación fue APROBADO, siendo catalogado como: ESTUDIO CON RIESGO MÍNIMO, se detalla a continuación los siguientes datos de proyectos:

Título del Proyecto : "Caracterización Clínica y Complicaciones de la Coinfección Malaria-Leptospirosis en el Hospital regional de Loreto y Hospital Apoyo Iquitos.2015-2017"

Código de Inscripción : ID 018-CIEI-2018

Modalidad de investigación : PREGRADO

Investigador (es) : Bach. Med. Andy Padilla Arévalo.

La APROBACIÓN considera el cumplimiento de los estándares del Instituto Nacional de Salud, las Prioridades Regionales de Investigación, el Balance riesgo/beneficio, y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador alcanzará un informe final al término de este. La aprobación de la ampliación y modificaciones tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta 17 de Octubre del 2018. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Punchana, 17 de Abril del 2018.

Hospital Regional de Loreto  
"Felipe Santiago Arriola Iglesias"

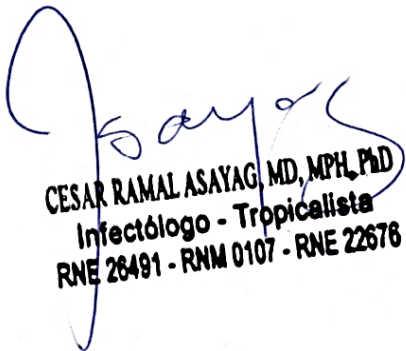
Dr. CESAR JOHNNY MORALES ASAYAG  
Presidente  
Comité Institucional de Ética en Investigación




**ANEXO N° 04: Validación del instrumento por juicio de expertos**

## VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO POR EXPERTOS

La ficha de recolección de datos de la investigación titulada: “**Caracterización clínica y complicaciones de la coinfección Malaria-Leptospirosis en el Hospital Regional de Loreto y Hospital Apoyo Iquitos. 2015-2017**”, que tiene como autor al Bachiller en Medicina Andy Padilla Arévalo, asesorado por el MC. Martín Casapía Morales y coasesorado por la MC. Graciela Meza Sánchez, se constata que fue validado por los siguientes expertos:

  
**CESAR RAMAL ASAYAG, MD, MPH, PhD**  
**Infectólogo - Tropicalista**  
**RNE 28491 - RNM 0107 - RNE 22678**

  
**MOISES G. SIRUNCHA MALDONADO**  
**MÉDICO-INFECTÓLOGO**  
**CMP. 26395 - RNE. 18824**

  
**GOBIERNO REGIONAL DE LORETO**  
**Dirección Regional de Salud**  
**Hospital Iquitos "Cesar Garayar Garcia"**  
**CARLOS E. VIDAL ORE**  
**CARDIOLOGO RNE 18886**  
**INTERNISTA RNE 36426**  
**CMP. 17084**