



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Ciències Morfològiques
(Unitat d'Anatomia i Embriologia)

**“ESTUDIO DE LOS EFECTOS
OTOTÓXICOS EN 725 PACIENTES
TRATADOS CON ANTIMALÁRICOS
EN EL HOSPITAL CENTRAL
DE MAPUTO (MOZAMBIQUE)”.**

**Memoria que presenta para optar al
Grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

**MARIA VITORIA DA SILVA SIMÕES
COSTA BRANCO NEVES**

Director: Prof. Dr. Alfonso Rodríguez Baeza

Septiembre de 2004

**Departament de Ciències Morfològiques
(Unitat d'Anatomia i Embriologia)**

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

**“ESTUDIO DE LOS EFECTOS
OTOTÓXICOS EN 725 PACIENTES
TRATADOS CON ANTIMALÁRICOS
EN EL HOSPITAL CENTRAL DE
MAPUTO (Mozambique)”**

**Memoria que presenta para optar al grado
de Doctor en Medicina y Cirugía**

doña MARIA VITORIA DA SILVA SIMÕES COSTA BRANCO NEVES

Director: Prof. Dr. Alfonso Rodríguez Baeza

Septiembre de 2004

AGRADECIMENTOS

Em Barcelona:

À *Universitat Autònoma de Barcelona* que me recebeu como estudante de Moçambique e me permitiu a apresentação deste Trabalho para aceder ao grau de Doutor em Medicina e Cirurgia

Ao **Professor Doutor Alfonso Rodríguez Baeza**, meu Director de Tese, pela grandeza da sua simplicidade, pela sua Amizade, pelos seus Ensinamentos preciosos, pela Dedicção, Seriedade e Exigência que imprimiu a este Trabalho. Todas as palavras de agradecimento, serão sempre poucas.

À **Doutora Marisa Ortega**, pela sua Amizade, pelo seu importante trabalho e preciosa ajuda, na elaboração da Bibliografia.

Ao **Professor Doutor Pedro Quesada** pela sua Amizade e Ensinamentos.

Ao *Servei d'Estadística de la Universitat Autònoma de Barcelona* sem a participação do qual não teria sido possível a análise científica dos dados obtidos neste estudo.

Em Moçambique:

Ao **Magnífico Reitor da Universidade Eduardo Mondlane**, por ter autorizado o meu acesso ao doutoramento.

Ao **Professor Branco Neves** pelo seu carinho e apoio sem limites.

Ao **Prof. Doutor João Leopoldo** por todo o apoio que deu na minha entrada para a UAB, enquanto Director de Investigação e Extensão da Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane.

À **D. Irina Sloniskova**, Técnica de Audiologia do Serviço ORL do Hospital Central de Maputo, pela sua grande ajuda na recolha de dados do estudo e na realização dos exames de audiometria tonal convencional e de impedância.

Ao **Doutor Ricardo Thompson, do Instituto Nacional da Malária do Ministério da Saúde**, pela sua colaboração relativamente à cedência dos dados e de conhecimentos sobre malária.

À **Direcção da Faculdade de Medicina**, pelo apoio Institucional e Humano que me dispensou.

À **Direcção do Hospital Central de Maputo**, pela compreensão e pelas palavras amigas que sempre me dirigiu.

Ao **Dr. João Schwalbach** pelas palavras de apoio e incentivo, que me deram animo para prosseguir .

Ao **Dr. Rui Alves Pereira** pelas palavras de estímulo com que sempre me animou.

Aos **Colegas do Departamento de Anatomia** pelo apoio que deram nas minhas ausências, desempenhando com a melhor colaboração, as tarefas que a mim cabiam.

A todos os **Colegas do Serviço ORL do Hospital Central de Maputo** que me apoiaram e acarinharam, durante a realização deste trabalho.

À **Direcção e aos Colegas do Serviço de Medicina do Hospital Central de Maputo**, pela colaboração e por terem facilitado a colheita de dados sobre os doentes com malária grave.

À **Direcção e aos Colegas do Serviço de Pediatria do Hospital Central de Maputo**, pela colaboração e por terem facilitado a colheita de dados sobre as crianças com malária grave.

INDICE

I.- INTRODUCCIÓN	1
I.1. Algunos aspectos de la actual situación socio-sanitaria y económica de Mozambique	2
I.2. Malaria en Mozambique	7
Ciclo de vida del Plasmodium falciparum	9
Determinación de la parasitemia mediante el método de la Gota gruesa	13
Factores de riesgo para contraer la malaria en Mozambique	15
Malaria y embarazo	16
I.3. Definición de Ototoxicidad	18
I.4. Sustancias ototóxicas	19
I.5. Factores de riesgo para ototoxicidad	21
I.6. Diagnóstico de ototoxicidad	25
I.7. Mecanismos fisiopatológicos de la ototoxicidad inducida por fármacos	27
I.8. Antimaláricos y ototoxicidad	30
Reversibilidad de la hipoacusia provocada por antimaláricos	32
Resistencia del Plasmodio falciparum a los antimaláricos	32
Fármacos antimaláricos disponibles en Mozambique	33
I.9. Mecanismos de protección y de recuperación del oído interno de la ototoxicidad	36
II.- OBJETIVOS	38
III.- MATERIAL Y MÉTODOS	40
1. Datos de identificación del paciente	43
2. Grado de parasitemia. Método de la Gota gruesa	44
3. Tratamientos antimaláricos utilizados	45
Asociación de tratamiento antimalárico	47
4. Síntomas asociados	48
5. Enfermedades asociadas	48
6. Utilización de otros fármacos	48
7. Registro del examen de Impedancia (tímpanograma) y del examen de Audiometría	48
8. Clasificación de la hipoacusia	51
9. Métodos estadísticos utilizados	52

IV.- RESULTADOS	53
1. Características generales de la muestra	54
1.1. Edad	54
1.2. Sexo	55
1.3. Visita de control	57
1.4. Antecedente de malaria tratada durante el embarazo	59
2. Características de la hipoacusia	61
3. Tratamientos utilizados	76
4. Síntomas asociados	78
5. Enfermedades asociadas	83
6. Análisis estadístico de los resultados	88
6.1. Relación entre la hipoacusia neurosensorial y el tratamiento antimalárico utilizado	88
6.2. Relación entre el tratamiento antimalárico utilizado y los síntomas asociados que presentaron algunos pacientes	95
6.3. Relación entre la hipoacusia neurosensorial y las enfermedades asociadas que presentaron algunos pacientes	100
6.4. Relación entre el tratamiento antimalárico utilizado y las enfermedades asociadas que presentaron algunos pacientes	104
6.5. Modelo de regresión logística	107
Anexo de los resultados	108
V.- DISCUSIÓN	215
Malaria y malaria en Mozambique	216
Política antimalárica	220
Ototoxicidad de los antimaláricos	224
Ototoxicidad de los antimaláricos a nivel coclear: hipoacusias neurosensoriales	227
Otras manifestaciones de ototoxicidad de los antimaláricos: síntomas asociados	236
Enfermedades que se asociaron al cuadro de malaria severa de los pacientes estudiados	238
Otros fármacos utilizados	240
Protección de la ototoxicidad de los antimaláricos	241
Ototoxicidad en pacientes cuyas madres fueron tratadas con antimaláricos durante el embarazo	241
VI.- CONCLUSIONES	244
VII.- BIBLIOGRAFÍA	248

I . - I N T R O D U C C I Ó N

I.- INTRODUCCIÓN

I.1.- Algunos aspectos de la actual situación socio-sanitaria y económica de Mozambique

La República de Mozambique es un país sub-sahariano, de la región austral de África, que tiene una superficie 799.380 Km². Se organiza en 10 provincias y en 42 distritos administrativos (ver figura 1), siendo la población actual de aproximadamente 18,5 millones de habitantes (Instituto Nacional de Estadística, 2003), con una población urbana del 34,5%. Se calcula que para el año 2015 la población alcanzará los 22,5 millones de habitantes (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2004).



Figura 1: Mapa de provincias y capitales de provincias de Mozambique

De acuerdo con los datos publicados en el reciente Informe sobre Desarrollo Humano (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2004), Mozambique se encuentra en la posición 171 de los 177 países considerados en relación al Índice de Desarrollo Humano (IDH). Este índice es un indicador compuesto que mide los avances promedios de un país en función de tres dimensiones básicas del desarrollo humano: 1. una vida larga y saludable medida según la esperanza de vida al nacer; 2. la educación medida por la tasa de alfabetización de adultos y la tasa bruta combinada de matriculación en educación primaria, secundaria y terciaria; y 3. un nivel de vida digno medido por el producto interior bruto (PIB) per cápita. En dicho informe, el valor del IDH para Noruega es de 0.956 (posición 1), para España es de 0.922 (posición 20), para Mozambique es de 0.354 (posición 171) y para Sierra Leona es de 0.273 (posición 177).

Otros datos destacados de Mozambique en dicho informe es el Umbral de Pobreza Nacional, cifrado en el 69,4% de la población, con una renta per cápita mensual de 13,5 USD.

La tasa de analfabetismo de la población mayor de 15 años se encuentra en el 53.5%.

La Tasa de Mortalidad Infantil es de 125 por cada 1.000 nacidos vivos, mientras que la Tasa de Mortalidad de niños menores de 5 años es de 197 por cada 1.000 niños. La Esperanza de Vida al nacer es de 38,5 años y la Probabilidad al nacer de vivir hasta los 65 años es del 26,3% en las mujeres y del 19,8% en los hombres (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2004).

La distribución de la población por edades en el año 2002 era: de 0 a 14 años, el 44,3%; de 15 a 64 años, el 53%; y mayores de 65 años, el 2,7%.

En la tabla 1 se presenta la distribución por grupos de edades correspondientes al Censo Nacional del año 2003 (Instituto Nacional de Estadística, 2003).

Tabla 1: Distribución por edades de la población, de acuerdo al Censo del año 2003.

Grupos edad	Población (18.521.246)	Hombres (8.919.315)	Mujeres (9.601.931)	Grupos edad (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)
0-4	3.126.384	1.581.602	1.544.782	0-4 (16,9 %)	17,7%	16,1%
5-9	2.609.992	1.312.635	1.297.357	5-9 (14,1%)	14,7%	13,5%
10-14	2.428.611	1210.389	1.218.222	10-14 (13,1%)	13,6%	12,7%
15-19	1.984.613	997.072	987.541	15-19 (10,7%)	11,2%	10,3%
20-24	1.647.272	806.099	841.173	20-24 (8,9%)	9%	8,8%
25-29	1.459.370	643.554	815.816	25-29 (7,9%)	7,2%	8,5%
30-34	1.251.553	534.218	717.335	30-34 (6,8%)	6%	7,5%
35-39	972.713	438.176	534.537	35-39 (5,3%)	4,9%	5,6%
40-44	771.849	356.500	415.349	40-44 (4,2%)	4%	4,3%
45-49	615.913	285.219	330.684	45-49 (3,3%)	3,2%	3,4%
50-54	490.249	226.785	263.464	50-54 (2,6%)	2,5%	2,7%
55-59	382.010	173.907	208.103	55-59 (2,1%)	1,9%	2,2%
60-64	2291.039	131.346	159.675	60-64 (1,6%)	1,5%	1,7%
65-69	214288	97.124	117.164	65-69 (1,2%)	1,1%	1,2%
70-74	143.024	64.707	78.317	70-74 (0,8%)	0,7%	0,8%
75-79	77.171	35.151	42.020	75-79 (0,4%)	0,4%	0,4%
80+	55.205	24.813	30.390	+ 80 (0,3%)	0,3%	0,3%

En el Informe sobre Desarrollo Humano (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2004) se indica que Mozambique tiene 2 médicos por cada 100.000 habitantes, mientras que España figura con 329 médicos por cada 100.000 habitantes.

En la tabla 2 se muestra la distribución del número de habitantes y de médicos en cada una de las provincias del país, así como la relación médico / habitantes.

Tabla 2: Distribución por provincias de la superficie, del número de habitantes, del número de médicos y de la ratio médico / habitantes.

PROVINCIA	Superficie (Km ²)	Número de habitantes	Número total de médicos por provincia	Ratio médicos / habitantes
Maputo	23.576	2.098.154	367	5.717
Gaza	75.549	1.299.521	31	41.920
Inhambane	68.615	1.363.596	27	50.503
Sofala	67.218	1.548.748	67	23.652
Manica	61.661	1.243.638	28	44.415
Zambézia	103.127	3.559.923	40	88.998
Tete	100.724	1.424.263	34	41.890
Nampula	78.197	3.485.420	58	60.093
Cabo Delgado	77.867	1.556.788	21	5.717
Niassa	122.176	941.195	22	41.920

El personal sanitario del país está constituido por médicos, por personal de enfermería y por los denominados técnicos de medicina y de cirugía.

Actualmente están registrados 695 médicos, de los cuáles 473 son de nacionalidad mozambicana y 222 extranjeros.

En el área de Otorrinolaringología existen 12 médicos, de los cuáles 9 son especialistas y 3 se encuentran en período de formación (Resumo dos Funcionarios do Serviço Nacional de Saúde, 2003). En este sentido, el Ministerio de Salud de Mozambique realizó un estudio entre los años 1998-2001, que concluyó que la asistencia médica en esta área era precaria, por lo que puso en marcha un Programa Nacional de Formación en Cirugía, que incluía aspectos de urgencias otorrinolaringológicas y de cuidados primarios del oído. El programa se realiza 3 veces al año (en la zona Norte, en la zona Centro y en la zona Sur del país), reuniendo a los técnicos de todos los distritos de la región (aproximadamente 14 distritos administrativos en cada curso).

Actualmente la situación es aún más preocupante ya que la población crece aproximadamente en 450.000 habitantes por año (Instituto Nacional de Estadística, 2003), lo que corresponden a un aumento medio de cerca de 45.000 habitantes por provincia, mientras que el número de médicos se mantiene prácticamente igual, siendo la ratio médico / habitantes cada vez menor. La Tasa total de fecundidad estimada para los años 2000-2005 es de 5,6 (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2004).

La red sanitaria del país está organizada en Hospitales (Centrales, Provinciales, Generales y Rurales), en Centros de Salud y en Puestos de Salud. La distribución por provincias del número de cada uno de estos centros de asistencia se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Distribución de la red sanitaria de Mozambique por provincias.

PROVINCIA	Hospital Central	Hospital Provincial	Hospital General	Hospital Rural	Centro de Salud	Puesto de Salud	TOTAL
Maputo	1		4	1	59	39	104
Gaza		1		4	13	81	99
Inhambane		1		2	50	27	80
Sofala	1			4	21	104	130
Manica		1		1	13	66	81
Zambézia		1		3	24	138	166
Tete		1		2	44	39	86
Nampula	1		2	4	50	106	163
Cabo Delgado		1		3	50	31	85
Niassa		1		1	15	95	112
Total	3	7	6	25	339	726	1106

Se considera que la distancia media de una población hasta el Hospital del Distrito más próximo es de unos 100Km, y para el Hospital Provincial es de unos 200Km, siendo estas distancias excesivas para personas que habitualmente no disponen de medios de transporte propios ni de recursos económicos para costearse el desplazamiento. Este hecho determina

que gran parte de la población no pueda acceder a centros con recursos sanitarios que permitan diagnosticar y tratar patologías propias de una especialidad médica, cómo la Otorrinolaringología. Uno de los objetivos de la política sanitaria del país que se plantearon para el año 2003 fue que el 54% de la población rural tuviera acceso a un servicio de salud a menos de una hora de camino desde su lugar de residencia.

I.2.- Malaria en Mozambique

La malaria es la enfermedad tropical parasitaria más importante del mundo, con una estimación anual de 300 a 500 millones de casos clínicos, de los cuáles el 86% son en África. Se considera que cada 2 minutos, 3 niños mueren de malaria y muchos de ellos pertenecen a países de la región sub-sahariana de África.

En Mozambique la malaria es endémica y afecta especialmente a niños menores de 5 años y a mujeres embarazadas (Chilundo y cols., 2004). Constituye el mayor problema de salud pública en Mozambique, siendo la principal causa de muerte de la población infantil y representando aproximadamente el 48% de las consultas externas, tanto en Hospitales cómo en Centros y Puestos de Salud (Boletim da República, 2002).

En el Informe sobre Desarrollo Humano (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2004) se indica que la malaria afecta a 18.115 de cada 100.000 habitantes. En un reciente informe del Ministerio de Salud de Mozambique (Boletín Epidemiológico Semanal, 2003) se indica que durante el año 2003 se registraron 4.478.215 casos de malaria, con una mortalidad de 3.212 pacientes (ver tabla 4).

Tabla 4: Distribución por provincias de los casos registrados de malaria, y la mortalidad, durante el año 2003.

PROVINCIA	Casos de malaria	Mortalidad (n)	Tasa mortalidad (%)
Maputo (ciudad)	256.524	471	0.18360855
Maputo (provincia)	359.687	54	0.01501305
Gaza	615.557	372	0.06043307

Inhambane	501.194	220	0.04389518
Sofala	417.652	405	0.09697068
Manica	388.590	222	0.05712962
Tete	328.648	398	0.12110221
Zambézia	510.828	210	0.04110973
Nampula	616.303	627	0.10173567
Niassa	235.335	135	0.05736503
Cabo Delgado	247.897	98	0.03953255
Total	4.478.215	3.212	0.07173

Durante el año 2003 se establecieron una serie de medidas de protección contra la malaria (ver figura 2), mediante la distribución de 300.000 redes tratadas y la desinfección de 901 casas (Mabaso y cols., 2004). Estas medidas pretendían dar protección a 4,5 millones de personas.



Figura 2: Propaganda pública de prevención de la malaria mediante redes tratadas.

Aunque esta enfermedad afecta al 90,3% de la población urbana de la ciudad de Maputo (Malaria Epidemiology in Mozambique, 2000), falleciendo el 29,7% de los pacientes, no se han realizado estudios específicos y continuados sobre la incidencia de ototoxicidad, ya sea en forma de hipoacusia neurosensorial o de otras manifestaciones ototóxicas (zumbidos,

vértigos, etc.), después del tratamiento con antimaláricos. Debemos presuponer que el porcentaje de ototoxicidad es elevado, no tan sólo por la alta incidencia de malaria sino también por la falta de control de los tratamientos por personal sanitario (fármacos antimaláricos utilizados, dosis, duración del tratamiento) ya que en muchas ocasiones la indicación del tratamiento la hace el propio paciente o sus familiares.

En el año 2002 se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Central de Maputo sobre la ototoxicidad secundaria al tratamiento con antimaláricos, que concluyó en la necesidad de intensificar la investigación sobre los efectos ototóxicos de los antimaláricos (Branco Neves, 2002). Se observó que el tratamiento con antimaláricos podía provocar hipoacusia neurosensorial irreversible con un sólo episodio de malaria tratado con los fármacos y las dosis establecidas en los protocolos de tratamiento de la malaria vigentes en el país

Un estudio prospectivo realizado en una población de 10.000 niños escolarizados procedentes de zonas periféricas de la ciudad de Maputo (Branco Neves, 1998), reflejó que de los 345 casos con déficit auditivos, el 60% (207 casos) fueron detectados después de un tratamiento con antimaláricos.

Estos datos demostrarían que aproximadamente el 2% de la población escolar presenta hipoacusia neurosensorial después de ser tratados con los antimaláricos establecidos en el Protocolo Nacional de Lucha contra la Malaria del país.

Un estudio realizado en Malawi demostró que la mayor causa de muerte de los niños en edad escolar (de entre 5 y 18 años) era la malaria (Pasha y cols., 2003). Además, se considera que el 15-20% de la mortalidad de los niños en edad escolar que habitan la región sub-sahariana de África se debe a esta enfermedad.

Ciclo de vida del *Plasmodium falciparum*

El agente más frecuente de la malaria en Mozambique es el Plasmodio falciparum siendo su vector el mosquito hembra del género Anopheles. Para transmitir la enfermedad se requiere un clima con una humedad superior al 35% y una temperatura mayor a 16°C.

Su ciclo evolutivo tiene una fase sexuada, en el mosquito, y una fase asexual, en la especie humana, y se desarrolla en tres estadios: esquizogonia, gametogonia y esporogonia. El ciclo se inicia con la picadura transcutánea que realiza el mosquito hembra del género *Anopheles*, inyectando su saliva en la sangre del afectado (ver figura 3).

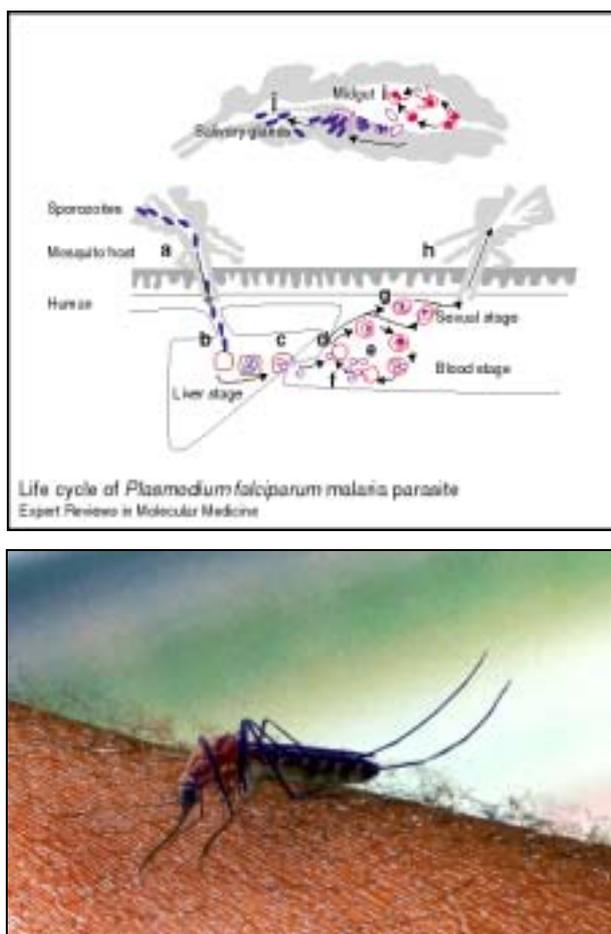


Figura 3: Ciclo de vida del *Plasmodium falciparum* y mosquito *Anopheles* en superficie cutánea.

Si el mosquito es transmisor, su saliva contiene plasmidios en fase de esporozoitos, los cuáles alcanzan el hígado del paciente por la circulación sanguínea. Los esporozoitos pueden permanecer en sangre durante media hora y generalmente no son detectados por métodos de rutina. El núcleo de los esporozoitos se divide repetidas veces en las células hepáticas, dando lugar a la esquizogonia hepática, que en el caso del *Plasmodium falciparum*, dura de 5 a 8 días. Cuando el parásito multinucleado, o esquizonte, alcanza su madurez, se

rompe y libera a la circulación sanguínea miles de parásitos llamados merozoitos. Los merozoitos se introducen en los eritrocitos, determinando una estructura redondeada, con aspecto de anillo, y con un halo central claro. En esta fase se llaman trofozoitos y se nutren del citoplasma del eritrocito, mostrando una morfología redondeada y un sólo núcleo (ver figura 4).



Figura 4: Trofozoito

Después de algunas horas, el núcleo del trofozoito se divide sucesivamente dando lugar a la llamada esquizogonia sanguínea. Cuando el núcleo alcanza las 8 a 32 divisiones se considera como esquizonte maduro. En la fase final de la división del núcleo, el citoplasma inicia también su división, de modo que cada núcleo queda envuelto por una porción de citoplasma (ver figura 5).

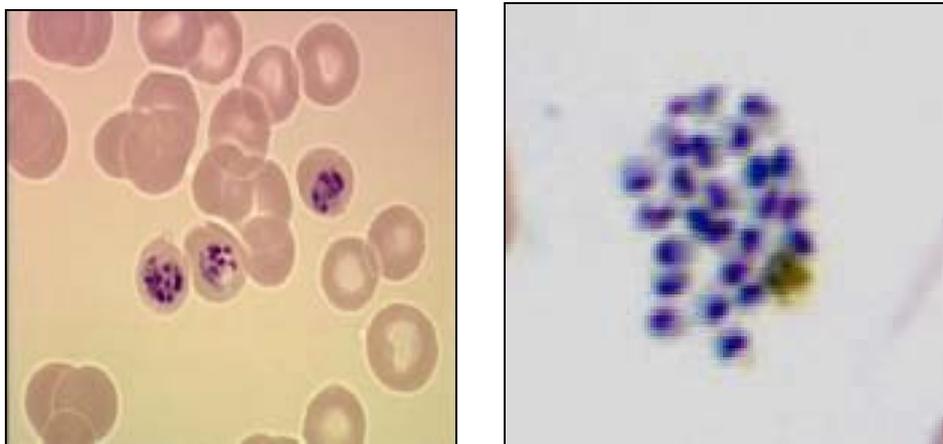


Figura 5: Plasmodio falciparum en fase de esquizonte

Una vez concluidas estas fases, el eritrocito se rompe liberando nuevos merozoitos, los cuáles vuelven a parasitar eritrocitos si no son eliminados por los mecanismos inmunológicos o por el propio tratamiento, iniciándose así un nuevo ciclo esquizogónico.

La duración del ciclo multiplicativo del Plasmodio falciparum es de 48 horas, siendo en la fase de esquizogonia cuando aparecen los síntomas característicos del cuadro de malaria. La rotura de los eritrocitos produce anemia y la liberación de toxinas pirógenas. Además, la aglomeración de eritrocitos parasitados en los vasos sanguíneos dificulta la circulación sanguínea, produciendo complicaciones graves, entre las que se incluye la malaria cerebral (ver figura 6).

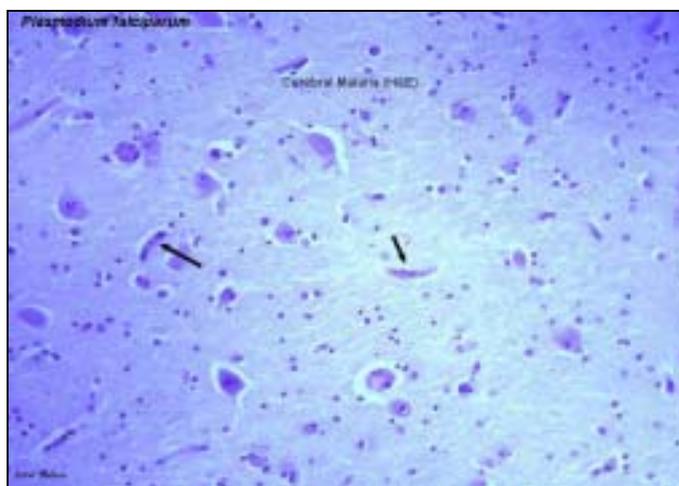


Figura 6: Imagen histológica de malaria cerebral por Plasmodio falciparum

La inmunidad que se adquiere mediante infecciones repetidas puede controlar la multiplicación del Plasmodio falciparum. En este sentido la parasitación puede determinar que niños en edad escolar no manifiesten síntomas, y que en adultos no se detecten parásitos en sangre periférica.

Algunos merozoitos no se dividen, sino que se diferencian en gametocitos masculino y femenino (ver figura 7), que pueden permanecer en la circulación sanguínea durante varias semanas, sin causar síntomas de malaria.

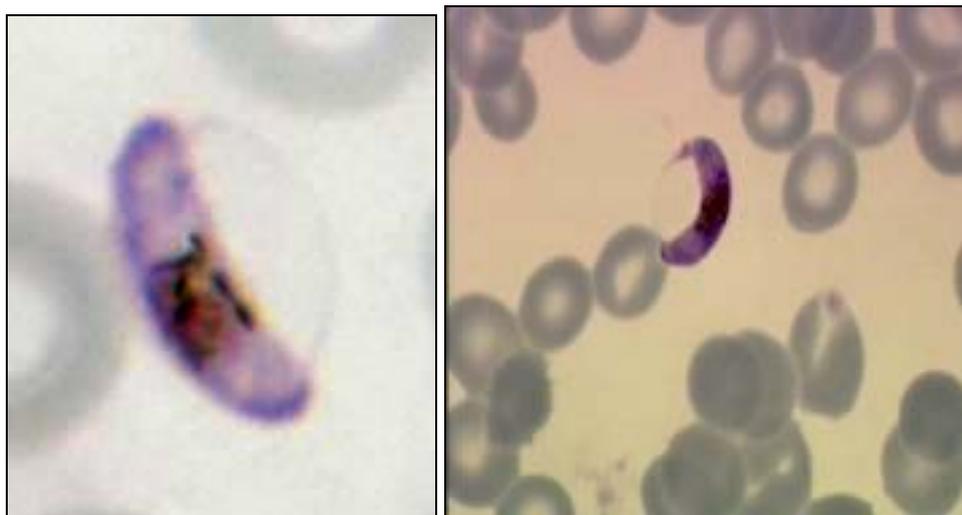


Figura 7: Gametocitos de Plasmodio falciparum

Sin embargo, cuando un mosquito pica a un individuo que tiene estos gametocitos, el mosquito queda infectado y será infectante. Los gametocitos alcanzan el estómago del mosquito y se diferencian en gametocitos masculinos y femeninos. Los gametocitos masculinos liberan gametos masculinos que van a fecundar al gameto femenino, formando el huevo o cigoto, que a su vez atraviesa la pared gástrica y se localiza en su pared externa, teniendo en esta fase el nombre de oocisto. El oocisto se divide repetidas veces y cuando alcanza la madurez se rompe liberando los esporozoitos. Los esporozoitos llegan a las glándulas salivares del mosquito y a partir de la secreción salivar transmiten los parásitos en el momento de la picada. La duración del ciclo depende de varios factores, pero uno de los más importantes es la temperatura ambiente (unos 12 días para la esperogonia a 25°C).

Determinación de la parasitemia mediante el método de la Gota gruesa

El diagnóstico de laboratorio de malaria mediante el examen microscópico de muestras de sangre periférica sigue siendo el método de elección en muchos centros. Las técnicas de fluorescencia o de detección antigénica pueden resultar de utilidad cuando el microscopista no tiene suficiente experiencia y la PCR, que es una técnica molecular muy sensible (permite determinar parasitemias de 0,0005 a 0,0015%), pero no está disponible en todos los laboratorios. Recientemente se han comercializado técnicas rápidas, tipo “dipstick” que se basan en la detección de la proteína-2 rica en histidina (HRP-2), secretada por el

Plasmodio falciparum a la sangre, o en la detección de la enzima parasitaria lactato deshidrogenasa (LDH).

El método de la Gota gruesa es el más utilizado en Mozambique para la determinación de la parasitemia en los casos de malaria ya que es rápido, económico y detecta parasitemias bajas. La gota de sangre se recoge preferentemente cuando aumenta la temperatura del paciente y se debe realizar la observación microscópica en varios campos que contengan entre 15 y 25 leucocitos.

Para el diagnóstico de malaria se comprueba si hay parásitos en el campo y se determina el número y los estadios en que se encuentran (ver tabla 5). Deben observarse 100 campos microscópicos, diferenciando en ellos los distintos elementos formes de la sangre (glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas).

Tabla 5: Criterios para la identificación de las fases del Plasmodio falciparum en el método de la gota gruesa

	PLASMODIO FALCIPARUM
Trofozoito joven	Citoplasma: en forma de anillo o vírgula, pequeño, fino, azul pálido, sin pigmento Núcleo: 1 ó 2 pequeños gránulos de cromatina
Trofozoito maduro	Citoplasma: anillo más espeso, forma más regular. Puede tener puntos de pigmentos muy finos y dispersos. Núcleo: 1 ó 2 gránulos de tamaño medio.
Esquizonte	Se observa raramente. Posee de 18 a 32 núcleos
Gametocito	Normalmente alargado, pero a veces redondeado

La determinación de la densidad parasitaria permite, en muchas ocasiones, correlacionarla con la gravedad del cuadro clínico del paciente, controlar la eficacia del tratamiento y establecer las características epidemiológicas de la enfermedad.

Factores de riesgo para contraer la malaria en Mozambique

En Mozambique se dan una serie de factores que aumentan el riesgo de contraer la malaria, como son:

- a) la falta de saneamiento del medio en los barrios periféricos de la ciudad. En la época de lluvias (de Octubre a Febrero), los charcos son habituales, incluso en las zonas de paso de los transeúntes (ver figura 8), siendo estos los principales criaderos de los mosquitos del género *Anopheles*, que a su vez son el vector de transmisión del *Plasmodio falciparum*.

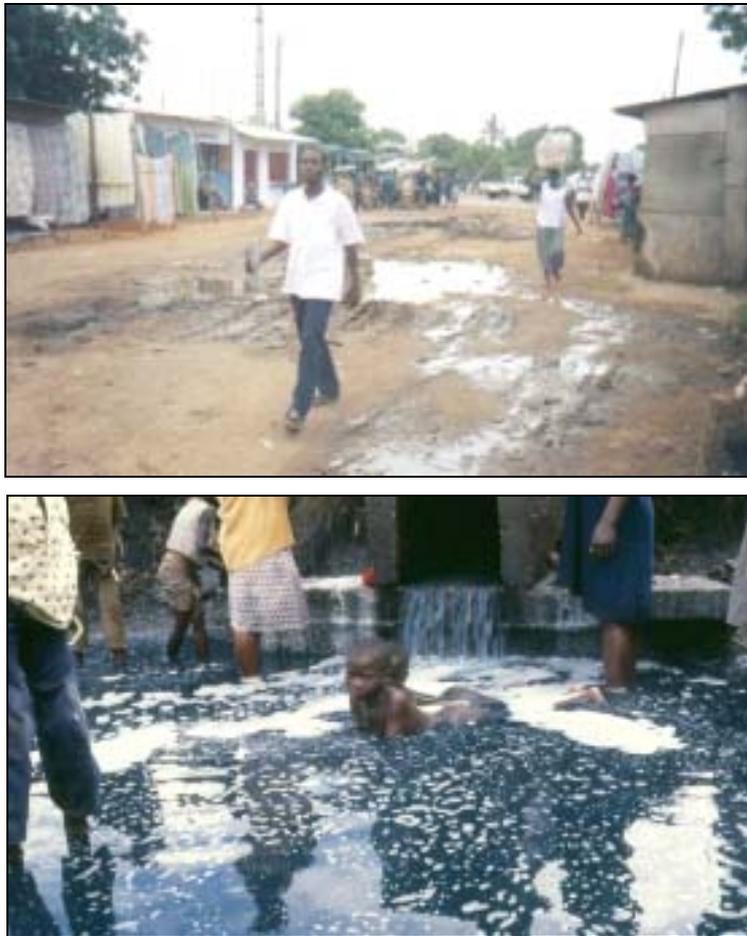


Figura 8: Presencia de charcos en zona de paso de transeúntes en un barrio periférico de la ciudad de Maputo y niño bañándose en aguas residuales.

- b) la presencia de infecciones crónicas, especialmente la tuberculosis y la infección

por HIV, que son debilitantes e inmunodepresoras, determinando una mayor vulnerabilidad de las personas a contraer la malaria y a los efectos secundarios del tratamiento.

c) la falta de medios de protección contra los mosquitos, como son la desinfección regular del ambiente mediante repelentes, insecticidas u otros, y la colocación de redes mosquiteras tratadas en puertas, en ventanas y en las camas.

d) el insuficiente estado nutricional de la población, especialmente de los niños.

Malaria y embarazo

En las zonas endémicas de malaria de África se producen unos 30 millones de embarazos cada año (WHO. Lives at risk: malaria in pregnancy, 2003; Preventing and treating Malaria during Pregnancy, 2003). Según McGregor (1987), el primer embarazo aumenta la susceptibilidad de contraer la enfermedad y, además, la resistencia adquirida contra la enfermedad disminuye con el embarazo. Esta situación ha sido justificada por un cuadro de inmunodepresión que se produce durante el embarazo, el cuál permite mantener el embrión y el feto in útero, pero que interfiere en la capacidad de reacción inmunitaria frente a infecciones específicas (Weinberg, 1984).

La malaria puede provocar abortos espontáneos, muerte fetal, parto prematuro y recién nacidos de bajo peso (Shulman y Dorman, 2003). Aunque este problema sanitario no había sido suficientemente valorado, actualmente se están realizando esfuerzos en el país para actuar sobre él y así proteger a los recién nacidos y a las mujeres embarazadas. Algunos de los programas de prevención de la malaria en mujeres embarazadas que residen en zonas endémicas de África no sólo se fundamentan en prevenir los riesgos propios de la enfermedad sino también los efectos teratogénicos y ototóxicos del tratamiento. De estos programas podemos mencionar el *Africa Malaria Day 2003 – “Roll Back malaria, protect women and children”*, cuyo eslogan es: “redes tratadas con insecticidas y tratamiento preventivo intermitente en mujeres embarazadas y niños hasta el 2005”. En este programa

se han involucrado gobiernos, bancos y sociedades civiles, siendo su objetivo erradicar la malaria de África antes del año 2010.

La Organización Mundial de la Salud (WHO. Lives at risk: malaria in pregnancy, 2003), hace las siguientes recomendaciones a las mujeres embarazadas:

1. prevenir la picadura de los mosquitos mediante la utilización de insecticidas, repelentes y redes mosquiteras tratadas (ver figura 2).
2. hacer pautas intermitentes de tratamiento preventivo con fármacos antimaláricos.
3. hacer tratamiento adecuado en casos de enfermedad.

En un reciente estudio realizado en Kenia (Van Eijk y cols., 2003) se concluyó que las mujeres embarazadas HIV-positivas tienen mayor predisposición a ser infectadas por el Plasmodio falciparum, por lo que estaría indicado realizar tratamiento preventivo intermitente con antimaláricos.

La malaria durante el embarazo es una enfermedad importante que es posible prevenir para evitar una elevada morbilidad y mortalidad perinatal y materna (Brabin, 1997; Granja y cols., 1998). La malaria en mujeres embarazadas semi-inmunes del sur de África es muchas veces asintomática por lo que su protección se considera prioritaria en los programas de Salud Pública, como sucede con el programa *Roll Back Malaria*.

La resistencia del Plasmodio falciparum a la Cloroquina, fármaco de primera elección, ha dificultado el tratamiento preventivo de las mujeres embarazadas. Como fármaco de sustitución en varios países de África se indica el Fansidar, aunque también se ha observado un aumento de la resistencia del parásito a dicho tratamiento. Además, en los casos de mujeres embarazadas HIV-positivas, las dosis de este tratamiento han de ser superiores a lo habitual (Mutabingwa, 2002), y por lo tanto los efectos tóxicos serán mayores ya que los fármacos atraviesan la barrera placentaria y se excretan por vía láctea. Estos hechos determinan la necesidad de priorizar las medidas preventivas (Malaria - Precautions while pregnant or breast feeding, 2003). Sin embargo, cuando aparecen síntomas de malaria en mujeres embarazadas que residen en zonas endémicas de África, es

necesario indicar tratamiento con las precauciones y los conocimientos propios de su utilización (Preventing and treating Malaria during Pregnancy, 2003).

El tratamiento con antimaláricos durante el embarazo puede causar ototoxicidad en el feto (Parke, 1988), especialmente si se realiza durante el primer trimestre, ya que la Quinina y la Cloroquina atraviesan la barrera placentaria, produciendo hipoplasia coclear (Northern, 1979).

I.3.- Definición de ototoxicidad

La ototoxicidad es una lesión de la cóclea y/o del vestíbulo que producen algunos fármacos o sustancias químicas, dando lugar a hipoacusia neurosensorial, alteración del equilibrio (generalmente acompañados de síntomas como zumbidos, vértigos, náuseas y vómitos), alteración del comportamiento, así como alteraciones hematológicas (anemia y trombocitopenia) y de la visión. Bentes Ruah y Bentes Ruah (1998) consideran que la acción ototóxica de ciertos fármacos da lugar a acúfenos en el 9% de los casos y a pérdida considerable en las frecuencias de 4000/8000Hz.

La definición de ototoxicidad ha sido referida por diferentes autores:

1. para Uretsky (2002) es la lesión de las funciones de la audición o del equilibrio que provocan en el oído interno ciertos fármacos o sustancias químicas.
2. para Vallejo Valdezate y Gil-Carcedo García (2003) es la capacidad que tienen algunas sustancias químicas para dañar la función auditiva, de forma definitiva o transitoria.
3. para Cenjor-Español y cols. (2000) es el conjunto de alteraciones histológicas y funcionales del oído interno, provocadas por diversos agentes terapéuticos.
4. para Riggs y Matz (1998) es la lesión de la cóclea o del aparato vestibular debido a la exposición a productos químicos.
5. para Kalkanis y cols. (2002) es la disfunción del sistema auditivo y vestibular causada por fármacos, ya que los productos terapéuticos con acción tóxica sobre el oído interno actúan sobre las células ciliadas del órgano de Corti, que son las estructuras iniciales del nervio vestíbulo-coclear.

6. para De Diego Sastre y cols. (1998) es la capacidad que tienen ciertos fármacos y sustancias químicas para producir disfunción y/o degeneración celular del oído interno.
7. para Haybach (2002) es la acción de un tóxico que actúa sobre el oído interno (sobre la cóclea, sobre el vestíbulo o sobre ambos), considerando además la afectación que se produce en las áreas cerebrales.
8. para Anda Fernández y Pujolàs Graboleda (2002) es el efecto nocivo que determinadas sustancias ejercen sobre el oído interno.
9. para Hawkins (1979) es la capacidad que tienen ciertos productos químicos para producir alteraciones funcionales y degeneración celular en los tejidos del oído interno, especialmente en las terminaciones del VIII nervio craneal.

I.4.- Sustancias ototóxicas

Actualmente hay descritas unas 130 sustancias con acción tóxica sobre el oído (Canalis y Lambert, 2000), aunque las más comunes siguen siendo los antibióticos, los antineoplásicos, los diuréticos de asa, los salicilatos y los antimaláricos (Buszman y cols., 2003; Wrzesniok y cols., 2003).

Michaels (1988) considera como drogas ototóxicas los aminoglucósidos, los diuréticos de asa, los salicilatos, la Quinina y sus derivados y los antineoplásicos. Para el autor, estos fármacos deben ser cuidadosamente investigados tanto en la clínica como experimentalmente, ya que su utilización es muy frecuente.

Las mismas sustancias son referidas por Olarieta Soto y García Alcántara (2003) como sustancias ototóxicas, ya que provocan lesiones en la cóclea, en el vestíbulo y en la estría vascular.

Otros autores como Sperling y cols. (1999) se refieren a los aminoglucósidos, los salicilatos, los diuréticos y la Quinina como las sustancias de mayor ototoxicidad.

Vallejo Valdezate y Gil-Carcedo García (2003) consideran en el grupo de sustancias ototóxicas los compuestos químicos que tienen capacidad para lesionar la audición. Proponen la siguiente división:

- Tóxicos exógenos, subdivididos en:
 1. Fármacos (los que tienen capacidad terapéutica)
 2. Sustancias químicas industriales (benzol, tolueno, monóxido de carbono, arsénico, etc.)
- Tóxicos endógenos. Se trata de sustancias originadas a partir del metabolismo del propio individuo y que en determinadas situaciones, o en concentraciones altas, lesionan la función auditiva (hiperbilirrubinemia, homocistenúria, hiperlipoproteínemias, diabetes, mucopolisacaridosis, etc).

Entre los antibióticos se destacan los aminoglucósidos (Gentamicina, Estreptomina, Amikacina, Kanamicina, Neomicina, y Tobramicina) y los macrólidos (Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina). Los aminoglucósidos pueden lesionar el vestíbulo o la cóclea, pero cualquiera de ellos puede lesionar ambas estructuras simultáneamente (Buszman y cols., 2003). Koufman (1990) considera a los aminoglucósidos como fármacos ototóxicos que provocan hipoacusia irreversible y por ello preconiza la “prevención antes que la curación”.

Entre los anti-inflamatorios destacan los Salicilatos (Aspirina) y el Ibuprofeno.

Entre los antimaláricos destacan la Quinina y la Cloroquina. Para Abelló y Quer (1992) la Quinina y sus derivados son sustancias ototóxicas cualquiera que sea su modo de administración.

Entre los anti-neoplásicos destacan el Cisplatino, el Carboplatino, la Bleomicina y la Vincristina.

Entre los diuréticos de asa destacan la Furosemida, la Acetazolamida, la Bumetanida y el Ácido etacrínico.

Entre las sustancias químicas destacan el mercurio, el monóxido de carbono, las tintas de anilina, el chumbo, el oro y la plata. También se consideran tóxicos al oído el nitrobenzeno, el tabaco y el alcohol.

I.5.- Factores de riesgo para ototoxicidad.

Los factores que aumentan el riesgo o la susceptibilidad para presentar un cuadro de ototoxicidad dependen de:

1.- Condiciones previas del paciente, como son:

- Cuadros de insuficiencia renal y /o hepática ya que algunas drogas ototóxicas son metabolizadas en el riñón o en el hígado y por lo tanto habrá una mayor concentración y un mayor tiempo de permanencia de la droga en los fluidos del oído.
- Tratamiento previo con otras drogas ototóxicas que no han sido eliminadas todavía de los fluidos del oído.
- Radiación previa en las áreas de la cabeza y cuello, ya que produce lesiones del endotelio vascular, fibrosis y arterioesclerosis, alterando la microcirculación del oído interno.
- Alteraciones del hemograma, con disminución del hematocrito y de la hemoglobina, considerándose factores de riesgo para la ototoxicidad durante el tratamiento con cisplatino y otras drogas antineoplásicas.
- Edades extremas, ya que la ototoxicidad es más acentuada en personas mayores y en niños.

2.- Mecanismos de actuación de los fármacos:

- El tipo de droga administrada y las dosis elevadas aumentan el riesgo de ototoxicidad. Si el modo de administración de las drogas ototóxicas es acumulativo y aumenta el nivel de la droga en plasma, crea un mayor riesgo de ototoxicidad, pudiendo causar lesiones en la estructura de la cápsula ótica.
- La administración simultánea de varias drogas ototóxicas, debido al efecto sinérgico entre ellas.
- Algunas drogas ototóxicas son también nefrotóxicas, lo que provoca insuficiencia renal.

3.- Exposición a ruidos intensos durante o después del tratamiento con drogas ototóxicas, cómo los aminoglucósidos, ya que ambos tienen efectos sinérgicos respecto a la lesión del oído interno (Susceptibility to Ototoxicity, 2004).

4.- Otros factores:

- Tendencia familiar para la susceptibilidad a sustancias ototóxicas, como sucede en los casos de mutaciones del RNA mitocondrial, que se transmite genéticamente.
- Deshidratación causada por los diuréticos, los cuáles aumentan la concentración de la droga en el plasma (Susceptibility to Ototoxicity, 2004).
- Factores que exacerban el efecto ototóxico de las drogas en pacientes con patología coclear previa, incluso con lesiones mínimas (Susceptibility to Ototoxicity, 2004).

Brummett (1993) considera que los factores de riesgo pueden ser intrínsecos y extrínsecos. Estos factores son la edad del paciente, el estado nutricional, el estado inmunológico, la existencia de insuficiencia renal, la dosis de antimaláricos administrada, el tratamiento simultáneo con otros fármacos ototóxicos y la exposición previa a ruidos.

Cenfor-Español y cols. (2000) indicaron como factor intrínseco de ototoxicidad, una predisposición genética, que denominó “enfermedad mitocondrial”, correspondiendo a una mutación A1555G en el gen mitocondrial que codifica la subunidad 12S del RNA ribosómico mitocondrial. Los pacientes afectados de la mutación presentan sordera asociada a ototoxicidad cuando son tratados con aminoglucósidos.

Esta mutación es importante desde el punto de vista clínico, ya que es la mutación más frecuente en los casos de hipoacusia neurosensorial no sindrómica que se manifiesta después de la adquisición del lenguaje. Los individuos portadores de la mutación presentan una gran variedad fenotípica, desde pacientes con pérdida auditiva severa o profunda, hasta individuos con audición normal. Además, la mutación es también responsable de la hipoacusia, incluso cuando se administran dosis bajas de aminoglucósidos.

El mecanismo molecular de esta forma de ototoxicidad indica que la mutación incrementa la afinidad del rRNA-12S de la célula por el antibiótico, con la consecuente muerte de las células ciliadas (Cortopassi y Hutchin, 1994; Fischeld-Ghodsian, 1999a y b; Cenfor Español y cols., 2000; Palomar García y cols. 2001).

El mismo principio genético podría justificar la ototoxicidad provocada por otros fármacos, como los antimaláricos, cuando no se determinan otros factores predisponentes, intrínsecos

o extrínsecos, como sucede en casos de aparición de sordera en pacientes que fueron tratados con las mismas pautas (fármaco, dosis y tiempo) que otros pacientes que no sufren la lesión del oído interno.

Cenjoy Español y cols. (2000) han señalado también una susceptibilidad individual de algunos pacientes como causa de ototoxicidad provocada por fármacos.

La prematuridad de los recién nacidos ha sido indicada también como factor de riesgo, ya que ellos son más susceptibles a los fármacos ototóxicos que los nacidos a término y los adultos (Black y Pesznecker, 1993). Son también factores de riesgo en los niños la bilirrubinemia, las alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico, la hipotensión arterial, la septicemia, la permanencia prolongada en incubadora, la terapia diurética con insuficiencia renal concomitante, y el tratamiento con drogas potencialmente ototóxicas (como los aminoglucósidos o los diuréticos) (Oliveira, 1999).

Otros autores consideran que la administración endovenosa de fármacos potencialmente ototóxicos aumenta el riesgo de ototoxicidad (Shlafer, 2002).

Para Olarieta Soto y García Alcántara (2003), son factores de riesgo que influyen en la ototoxicidad los siguientes:

1. dosis e intervalo entre dosis,
2. edad, siendo mayor en los niños, especialmente si son prematuros,
3. predisposición individual por la presencia de la mutación A1555G en la región 12S del rRNA mitocondrial, especialmente en el caso de los aminoglucósidos,
4. exposición a ruidos traumatizantes que potencia los efectos de las sustancias ototóxicas, ya que ambos actúan sobre las mismas estructuras del oído interno,
5. elevación de las concentraciones séricas de hierro que incrementa la ototoxicidad de los aminoglucósidos,
6. concomitancia con otros fármacos ototóxicos, alteraciones previas de la audición, alteraciones de la función renal o hepática.

Kalkanis y cols. (2002) considera una serie de factores de riesgo para el desarrollo de la ototoxicidad cuando se utilizan aminoglucósidos:

1. duración del tratamiento superior a 2 semanas,
2. concentración elevada del antibiótico en el plasma,
3. edades extremas,
4. administración simultánea de otros fármacos ototóxicos, particularmente los diuréticos,
5. insuficiencia renal,
6. tipo de aminoglucósido utilizado.

En Mozambique se dan varios factores de riesgo tales como la duración del tratamiento indicado en el Protocolo de Lucha contra la Malaria preconizado por la Organización Mundial de la Salud (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000), las infecciones crónicas y debilitantes como la tuberculosis, que tienen como factor agravante el estado frágil del individuo, el hecho de estar tratado con antibióticos también ototóxicos (como los aminoglucósidos del tipo Estreptomicina, que en individuos susceptibles provoca sordera neurosensorial profunda e irreversible) y la infección por HIV. Además, el protocolo de tratamiento hospitalario para los recién nacidos que sufren cualquier tipo de infección es la asociación de Gentamicina y Ampicilina. La Gentamicina es un aminoglucósido con efectos ototóxicos, que puede aumentar el riesgo de daño en el oído interno y predisponer al niño a un cuadro de ototoxicidad grave si seguidamente o en simultáneo sufre de malaria y es tratado con antimaláricos.

Otro factor es la resistencia significativa del *Plasmodio falciparum* a la Cloroquina, no siendo posible utilizar otros fármacos antimaláricos menos ototóxicos, como la Primaquina, ya que existen determinadas poblaciones en el país con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; por este motivo y aún conociendo la potencialidad ototóxica de la Quinina, se debe proponer éste fármaco como tratamiento de elección, ya sea en monoterapia o en asociación con otros fármacos antimaláricos. Además, la situación económica del país dificulta la adquisición de otros fármacos antimaláricos menos ototóxicos pero de coste más elevado.

I.6.- Diagnóstico de ototoxicidad

El diagnóstico de ototoxicidad se basa en la historia clínica, en los síntomas asociados y en los resultados de diferentes tests. No existen tests específicos para detectar la ototoxicidad por lo que los antecedentes de exposición a las drogas es fundamental para el diagnóstico (Haybach, 2004).

Para realizar el diagnóstico de hipoacusia inducida por sustancias ototóxicas se propone:

1. Realizar una monitorización de la función coclear y vestibular antes de iniciar el tratamiento, verificando los umbrales de la audición y el estado de la función vestibular. Éste método permite descartar cualquier susceptibilidad individual y cualquier enfermedad que pueda contribuir en la pérdida de la audición o alteración de la función vestibular. En Mozambique no es posible realizar la monitorización previa porque los pacientes son ingresados en los Servicios de urgencia en estado grave, siendo sólo posible realizar las pruebas después de finalizado el tratamiento con antimaláricos.
2. Realizar una evaluación después del tratamiento ya que cualquier tipo de ototoxicidad implica disminución de la audición y alteración de la función vestibular. Para evaluar la función coclear se deben considerar los zumbidos, la sensación de oído lleno y la disminución de la audición, asegurándose que no existe patología del oído medio.

Existen una serie de pruebas sensibles que permiten determinar la pérdida de la audición y las alteraciones de la función vestibular, tales como:

1. la audiometría de alta frecuencia
2. las otoemisiones acústicas provocadas transitorias, que tienen una elevada sensibilidad en la monitorización de niños tratados con aminoglucósidos.
3. los productos de distorsión acústica, que se consideran cómo las pruebas más sensibles para la monitorización de la ototoxicidad (Stavroulaki y cols., 2002). Esta prueba proporciona una información con especificidad frecuencial sobre la función

de las células ciliadas externas y permite identificar señales precoces de alteración de la función de las mismas.

4. los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.
5. la electronistagmografía.
6. la posturografía dinámica.

En Mozambique no es posible realizar todas las pruebas de alta sensibilidad indicadas, porque el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central de Maputo no dispone de Audiómetro de Altas frecuencias, de Otoemisores acústicos, de Potenciales Evocados Auditivos del tronco cerebral, de Electronistagmografía, ni de Posturografía dinámica, aún siendo el único Servicio de esta especialidad que tiene un sector de Audiología en el país (ver figura 9).



Figura 9: Entrada al área de Audiología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central de Maputo (Mozambique)

No obstante, la Audiometría Tonal Convencional y la Impedanciometria son pruebas fiables, por lo que Campbell y Durrant (1993) refieren que la audiometría de altas frecuencias no debe nunca sustituir la audiometría convencional, ya que esta considera la conducción ósea que es un indicativo valioso. No siempre las altas frecuencias que se

observan a 14.000, 16.000 y 20.000 Hz son necesariamente neurosensoriales, aunque poseen una sensibilidad elevada para la pérdida de la audición.

En niños se utilizan pruebas de Impedanciometría y de Audiometría Comportamental, basándose esta última en la observación de los cambios de comportamiento del niño ante un estímulo acústico, teniendo en cuenta las respuestas preconizadas para cada edad (Portmann y Portmann, 1993; Yellin, 2000), como movimientos palpebrales, sobresalto, suspensión de la actividad, rotación de la cabeza y otras manifestaciones que demuestran una respuesta al estímulo sonoro de una intensidad determinada.

Para evaluar el control de equilibrio se realiza la prueba de Romberg así como otras pruebas del examen otoneurológico que permita la edad del paciente, valorándose los síntomas de vértigos y nistagmo, las alteraciones visuales, las náuseas y los vómitos.

I.7.- Mecanismos fisiopatológicos de la ototoxicidad inducida por fármacos.

Las lesiones del oído interno que provocan los fármacos ototóxicos se producen fundamentalmente en la cóclea, en el vestíbulo y en la estría vascular. El fármaco puede actuar sobre una o más de estas tres regiones simultáneamente (Olarieta Soto y García Alcántara, 2003).

Lerner y cols. (1981) señalaron que las lesiones más extensas en casos de ototoxicidad se encontraban en las células ciliadas, en el ápex y en el área estriada de la mácula.

Algunos estudios han demostrado que las células ciliadas del oído interno tienen una sensibilidad especial a la exposición a fármacos ototóxicos.

A nivel coclear son las células ciliadas externas las primeras en afectarse, alterando las frecuencias agudas. Las células ciliadas internas y las células de soporte se lesionan más tardíamente, siendo el nervio auditivo el último en afectarse.

En el caso de los antibióticos, como los aminoglucósidos, son las células ciliadas las que captan el antibiótico mediante receptores colinérgicos de la membrana celular (Bentes Ruah y Bentes Ruah, 1998), provocando después graves lesiones.

Los mecanismos fisiopatológicos que ciertos fármacos desarrollan para dar lugar al cuadro ototóxico han sido descritos por Jung y cols. (1993), Cenjor-Español y cols. (2000) y Vallejo Valdezate y Gil-Carcedo García (2003).

Aminoglucósidos:

- Inhibición de una ATPasa Na-K dependiente, con lo que será alterado el gradiente iónico endolinfático.
- Bloqueo de los canales de calcio en la base de las células ciliadas externas.
- Desactivación de la enzima ornitina-descarboxilasa con lo que impide la síntesis de poliamidas y el funcionamiento normal del mecanismo de reparación tisular.
- Acumulación del antibiótico en los lisosomas celulares que provoca efectos lesivos a nivel intracelular de las células ciliadas externas.

Los aminoglucósidos afectan en primer lugar la espira basal de la cóclea lo que explica que inicialmente la hipoacusia afecte únicamente a los tonos agudos. Si la intoxicación persiste, la lesión puede afectar a la totalidad de la cóclea.

Las células ciliadas externas se afectan precozmente porque son más vulnerables que las internas. Las fibras nerviosas que contactan con las células ciliadas internas y externas degeneran siempre más tardíamente. La degeneración se hace en el orden siguiente: células ciliadas, fibra nerviosa y núcleo neuronal correspondiente en el ganglio espiral. Las células de soporte son las últimas en deteriorarse debido a su elevada resistencia (Anda Fernández y Pujolàs Graboleda, 2002).

Antineoplásicos (Cisplatino)

- Inhibición de la actividad de la ATPasa.
- Inhibe la actividad del complejo adenil-ciclasa, fundamentalmente a nivel de la estría vascular.
- Bloqueo de los canales de calcio de las células ciliadas externas
- Disminución de la actividad de diferentes enzimas como la glutatión- peroxidasa.
- Altera el funcionamiento normal de las mitocondrias y por lo tanto disminuye el aporte de energía a la célula.

Diuréticos:

- Bloqueo del transporte Na-K-Cl a nivel de la estría vascular del canal coclear
- Inhibición de la enzima ATPasa Na-K
- Alteración del gradiente iónico endolinfático aumentando los niveles de Na⁺ y disminuyendo los de K⁺.

A nivel de la estría vascular los diuréticos provocan un edema intersticial que afecta a las células intermedias y a las marginales, provocando una disminución de tamaño de las células intermediarias, y aumentando el tamaño de las células marginales que harán protusión a nivel del lumen del canal coclear.

Los diuréticos de asa inducen importantes lesiones histológicas en la estría vascular y alteraciones profundas en las características electroquímicas de la endolinfa (Wrzesniok y cols., 2003).

Macrólidos:

- Inhibición de la síntesis proteica en la subunidad 50S, en los núcleos y vías centrales.

La Eritromicina es generalmente ototóxica cuando es administrada por vía intravenosa en dosis de 2 a 4 gramos en 24 horas, especialmente si existe insuficiencia renal (Kaufman, 1997), mientras que a dosis de 1 gramo en 24 horas no causa ototoxicidad. No hemos encontrado referencias de ototoxicidad de los derivados de la eritromicina tomados oralmente y en bajas dosis (Epstein, 1995), aunque la acción de la Eritromicina es claramente dependiente de la dosis.

Según Schweitzer (1993) la prevención de la ototoxicidad provocada por la eritromicina debe obedecer a las siguientes indicaciones:

1. la dosis no debe exceder de 1,5 gramos en 24 horas si la creatinina es mayor a 180mols/litro.
2. en pacientes mayores con insuficiencia renal se debe hacer audiometría antes y después del tratamiento.
3. tomar precauciones al prescribir la Eritromicina en pacientes que están siendo tratados con otras drogas ototóxicas, cómo la Furosemida, el Cisplatino o los Aminoglucósidos.

Salicilatos:

- Provocan la destrucción de las células ciliadas externas y también lesionan las células de la estría vascular.
- Provocan hemorragias a nivel del órgano de Corti y de los canales semi-circulares.
- Pueden provocar alteraciones en los potenciales de acción y en los potenciales microfónicos cocleares.

Se admite que los salicilatos inhiben la síntesis de las prostaglandinas a nivel de la estría vascular, lo que se traduciría en un aumento de los factores de vasoconstricción, disminuyendo el aporte sanguíneo al oído interno.

Se considera que tienen efectos tóxicos a partir de la ingesta de 6 a 8 comprimidos de 500mg/día.

I.8.- Antimaláricos y ototoxicidad

La Quinina se conoce desde 1630. Era utilizada en forma de infusión (té) con la cáscara del árbol conocido como “*Cinchona*” (ver figura 10), que es su fuente natural, denominado así en homenaje a doña Ana de Osorio, Condesa Ana de Chinchón, esposa del Vice-rey del Perú que lo trajo a Europa en 1632 (Lello y Lello, 1978; Kaufman y Rúveda, 2004). Su utilización se restringía “al tratamiento de fiebres intermitentes”.



Figura 10: Árbol de la Cinchona, de dónde se extrae la Quinina.

La Quinina y sus derivados son ototóxicos, produciendo hipoacusia neurosensorial generalmente bilateral y simétrica, más acentuada en las frecuencias de 4000/8000Hz, detectada mediante Audiometría Tonal Convencional (ver figura 11), aunque puede ser detectada más precozmente mediante Audiometría de Altas Frecuencias. También puede ser asimétrica y/o unilateral. Se acompaña de síntomas asociados como zumbidos, vértigos, náuseas, vómitos y alteraciones de la visión, entre otros síntomas. La hipoacusia puede ser reversible o irreversible en función de un conjunto de factores concomitantes intrínsecos o extrínsecos.

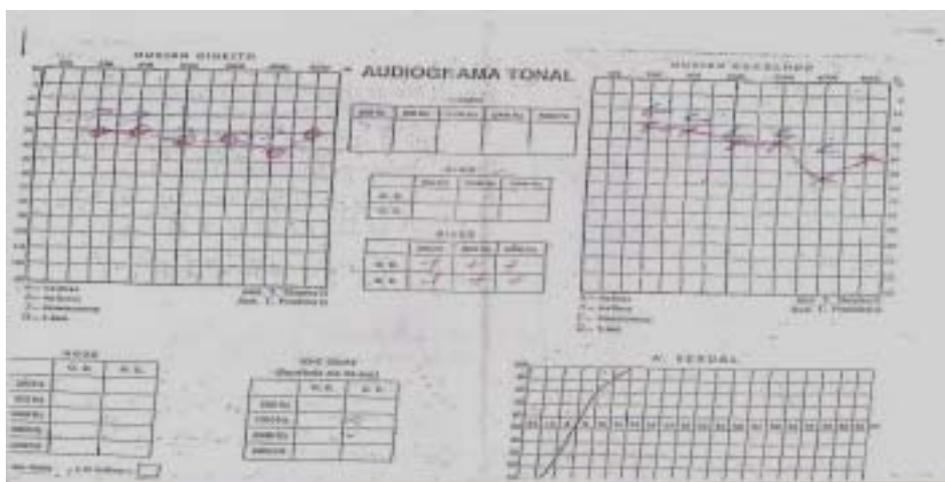


Figura 11: Audiometría Tonal Convencional dónde se muestra la imagen característica de afectación de las frecuencias altas, con un “escotoma” a los 4kHz.

En 1884, Schwabach indicó que los acúfenos y la pérdida de audición eran efectos secundarios del propio tratamiento con Quinina (citado por Stringer y cols., 1993).

La ototoxicidad de la Quinina y de sus derivados es señalada por Abelló y Quer (1992) al afirmar que “la Quinina y sus derivados causan ototoxicidad cualquiera que sea la vía de administración”. La Quinina produce degeneración de las células ciliadas del órgano de Corti, iniciándose en las externas, lo que provoca la aparición de un “reclutamiento precoz”. Por esto es aconsejable exámenes audiométricos periódicos y exámenes clínicos para descartar acúfenos o vértigos.

Reversibilidad de la hipoacusia provocada por antimaláricos.

Sobre el concepto de reversibilidad o irreversibilidad de la ototoxicidad provocada por la Quinina, Becker y cols. (1993) afirmaron que las dosis elevadas de Quinina provocan alteraciones metabólicas en las células ciliadas del oído interno, que serán reversibles si se reconocen precozmente y se interrumpe el tratamiento. Además, estos autores señalaron que la administración prolongada provocaba lesiones degenerativas en las células ganglionares y en los neuronios correspondientes.

Para que sea posible un control precoz, Oliveira (1999) aconseja que se hagan exámenes audiométricos durante el tratamiento con antimaláricos y hasta tres meses después de concluido el mismo.

La hipoacusia que es causada por dosis elevadas de antimaláricos habitualmente es irreversible (Bentes Ruah y Bentes Ruah, 1998). En el mismo sentido, Melier (citado por Stringer y cols., 1993) observó que la hipoacusia desaparecía con rapidez si se daban dosis pequeñas o moderadas de Quinina, pero serían permanente si la dosis fuese elevada.

Resistencia del *Plasmodio Falciparum* a los antimaláricos.

Estirpes de *Plasmodio falciparum* resistentes a la Cloroquina fueron encontrados en Tailandia y en Colombia en 1957 y 1960. Posteriormente se encontraron en el sur de Asia, en la ribera del Amazonas y en otras áreas de la costa Sudamericana.

En 1979 se observó este fenómeno de resistencia en Tanzania, que fue extendiéndose a diferentes países de África durante los últimos 20 años, llegando a un nivel del 50% en Etiopia donde los pacientes volvían a presentar los síntomas 14 días después del tratamiento.

El grado de resistencia del *Plasmodio falciparum* en el sur de África era moderado, aumentando progresivamente en los últimos años, lo que hizo necesaria la modificación de la terapia antimalárica, con mayor utilización de la Quinina y de las terapias de asociación de dos o más antimaláricos.

En la ribera Amazónica y en el Sur de Asia también existen altos niveles de resistencia del *Plasmodio falciparum* al Fansidar®. Estos niveles de resistencia son más bajos en la India y en el Sur y en la Costa de África.

En ciertas zonas del mundo, como el Sur de Asia y en Sudamérica, se ha observado resistencia del Plasmodio falciparum a la Quinina, verificándose un recrudecimiento de la enfermedad el día 7, por lo que se iniciaron pautas de asociación de Quinina con Tetraciclina. En África, sin embargo, las estirpes de Plasmodio falciparum presentan generalmente una elevada sensibilidad a la Quinina (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000).

Fármacos antimaláricos disponibles en Mozambique.

Existen diferentes fármacos antimaláricos que están indicados para el tratamiento de las crisis de malaria. Los utilizados en Mozambique son:

La **Quinina** (comprimidos de 300mg de sulfato de quinina y ampollas de 600mg/2ml de clorhidrato de quinina).

La Quinina es el antimalárico de recurso en Mozambique. Tiene efectos secundarios inmediatos, los cuáles aparecen en los primeros tres días de iniciado el tratamiento, como son las cefaleas, los zumbidos, las náuseas, los vómitos, los dolores abdominales, los trastornos visuales (pueden producir ceguera) y la confusión mental. También puede provocar cuadros de hipoglicemia en pacientes críticos o malnutridos, así como rash, prurito y trombocitopenia. En casos de dosis elevadas o de perfusión rápida, puede provocar hipoacusia o sordera irreversible (Formulario Nacional de Medicamentos, 1999). Las asociaciones de Quinina con otros antimaláricos permiten disminuir el tiempo de administración de la misma debido a su efecto ototóxico.

La **Cloroquina** (comprimidos e inyectables de 250mg de Cloroquina difosfato).

Se indica en tratamiento y en profilaxis. Los efectos secundarios de la Cloroquina son las náuseas, los vómitos, la anorexia, los dolores abdominales, la diarrea y el prurito (afecta las regiones palmo-plantares, especialmente en individuos de raza negra). Puede también provocar despigmentación del cabello y lesiones oculares irreversibles. La sobredosis (>50mg/kg) puede provocar alteraciones de la conducción eléctrica cardíaca, somnolencia, confusión mental, convulsiones, paro cardíaco y muerte (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000). Con menor frecuencia se produce anemia hemolítica y ototoxicidad. A dosis

terapéuticas durante el embarazo, puede provocar en el feto lesiones del sistema nervioso central, lesiones oculares y ototoxicidad (The South African Medicines Formulary: Antiprotozoals, 2001).

La **Pirimetamina/Sulfadoxina (Fansidar®)** (comprimidos e inyectables de 500mg de Sulfadoxina + 25mg de Pirimetamina). En Mozambique se suele utilizar la forma oral.

Los efectos secundarios son las náuseas, los vómitos, las alteraciones neurológicas (temblores, convulsiones), las reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves o fatales y que se manifiestan por rash, urticaria, fiebre, artralgia y Síndrome de Stevens-Johnson, las toxicodermatitis con exfoliación completa, la anemia, la trombocitopenia y la hemólisis en casos de deficiencia de G6PD.

La **Artemisina** (comprimidos de 60mg y ampollas de 80mg) es un antimalárico procedente de China, donde fue aislado a partir de la *Artemisia annua L.*

Es considerado un antimalárico eficaz y rápido, con buenos resultados clínicos a los 3 días de iniciado el tratamiento, si este se asocia a Fansidar® o a Quinina, dependiendo de las resistencias. En caso de tratamiento en monoterapia, debe indicarse durante 7 días ya que su vida media es corta y da origen frecuentemente a recidivas de la enfermedad (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000).

Tiene pocos efectos secundarios y no se han descrito efectos ototóxicos. Sin embargo, se han descrito neuropatías selectivas, con cromatolisis y necrosis de los neuronios y núcleos vestibulares en animales de experimentación (ratas), que no han sido observados en humanos (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000).

Está indicado en casos de malaria no complicada resistente a la Cloroquina y al Fansidar®. Debe ser administrada con precaución en las mujeres embarazadas y nunca durante el primer trimestre del embarazo. Además, el tratamiento repetido o prolongado con Artemisina también debe ser hecho con precaución.

La Artemisina se empezó a utilizar en el Hospital Central de Maputo en 2002, con buenos resultados, pero de modo restrictivo debido a su elevado coste.

La **Amodiaquina** (comprimidos de 200mg) fue incluida en los protocolos de tratamientos antimaláricos de Mozambique en 2002. Su indicación es en los casos de malaria no complicada, con una eficacia del 95% (Olliano y Mussano, 2003). Debido a esta indicación, este fármaco antimalárico no ha sido utilizado en ninguno de los pacientes de nuestro estudio.

Los protocolos de tratamientos de la malaria en Mozambique fueron revisados en Diciembre de 2002 debido al aumento de la resistencia del Plasmodio falciparum a la Cloroquina, que era considerada el antimalárico de primera elección. De esta revisión se adoptó el tratamiento con Fansidar®, por presentar una eficacia terapéutica del 95,6%, en los casos de malaria no severa, pudiendo asociarse a la Amodiaquina. En los casos de malaria severa se adoptó como tratamiento la Quinina parenteral en todos los niveles de atención sanitaria. Sin embargo, en los Hospitales Provinciales y Centrales, donde se dispone de más medios para tratar a los enfermos ingresados, se indicó la Artemisina y sus derivados y la Amodiaquina (Boletim da República, 2002).

La elección del tratamiento antimalárico se basa:

1. en la gravedad del cuadro clínico. En los casos de malaria grave o complicada, el paciente está postrado, a veces inconsciente, con convulsiones, anemia grave, ictericia, etc.
2. en la resistencia del Plasmodio falciparum a la Cloroquina, o a otro antimalárico, determinada por las recidivas del cuadro después del tratamiento con estos fármacos.
3. en la intolerancia a determinados antimaláricos cómo la Cloroquina, el Fansidar® u otros.

I.9.- Mecanismos de protección y de recuperación del oído interno de la ototoxicidad

Actualmente, ante una hipoacusia neurosensorial irreversible de causa ototóxica, sólo se pueden proporcionar medidas de apoyo al paciente, de acuerdo a la edad y a su capacidad para readaptarse en su entorno habitual lo antes posible.

Sólo en algunos casos la recuperación podrá realizarse con apoyo protésico, con terapia del habla, con ejercicios de rehabilitación del equilibrio y con tratamientos sistémicos que permitan minimizar la situación instalada.

La prevención de esta situación se debe fundamentar en el conocimiento de los mecanismos de actuación de los fármacos, de las dosis de riesgo, de los factores de predisposición asociados y de los sistemas de monitorización de la hipoacusia.

Recientemente se está avanzando en algunos tratamientos que podrían proteger a la cóclea del efecto ototóxico de algunos fármacos, como son el cisplatino (López-González y cols., 2000b), los aminoglucósidos (López-González y cols., 2000a) y los salicilatos (Guitton y cols., 2004). Guneri y cols. (2001) han señalado que la vitamina B administrada 7 días durante el período de tratamiento con cisplatino, tiene efecto protector contra la ototoxicidad de este fármaco. López-González y cols. (2000b) refieren mejoría de la ototoxicidad causada por el cisplatino a nivel del órgano de Corti, mediante la protección de la cóclea con melatonina y otros antioxidantes.

Los salicilatos parecen tener una acción protectora contra la ototoxicidad, auditiva y vestibular, que producen los aminoglucósidos (Li y cols., 2002). Se han señalado también como sustancias protectoras a los quelantes del hierro, los antioxidantes, el glutatión, los salicilatos y a las células gliales derivadas del factor neurotrófico (Sone y cols., 1998; Gao, 1999; Sergi y cols., 2004).

Las neurotrofinas introducidas en el oído interno disminuyen la degeneración de los neuronios que se producen en la ototoxicidad. Esta acción ha sido obtenida a través del trasplante de “células nerviosas madres” procedentes de un ratón transgénico, las cuáles se diferencian en células gliales, produciendo neurotrofinas (Iguchi y cols., 2003).

La ototoxicidad de causa genética podrá ser prevenida ya que el avance en la genética molecular de las hipoacusias hereditarias no sindrómicas, está permitiendo identificar la etiología de estas, al mismo tiempo que revela la existencia e identidad de proteínas componentes del oído interno, hasta ahora desconocidas. Actualmente se han identificado 27 genes responsables de ciertas mutaciones, algunas de las cuáles predisponen a presentar una hipoacusia no sindrómica, como sucede en las hipoacusias neurosensoriales provocadas por la sensibilidad genética a los aminoglucósidos que produce la mutación 1555A>G (Fischeld-Ghodsian, 1999a).

El diagnóstico diferencial de cada paciente debe ser la base para el desarrollo de terapias específicas, genéticas o farmacológicas, y puede también facilitar la prevención de la hipoacusia y su evolución (Moreno Herrero y cols., 2002).

II . - OBJETIVOS

II.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.- Determinar la incidencia de ototoxicidad en una serie de pacientes ingresados en el Hospital Central de Maputo (Mozambique) por un cuadro de malaria severa y tratados con los fármacos antimaláricos establecidos en el *Protocolo Nacional de Lucha Contra la Malaria* vigente desde el año 2002.

2. - Determinar la incidencia y el grado de ototoxicidad a nivel coclear, manifestado mediante un cuadro de hipoacusia neurosensorial, en los pacientes incluidos en el estudio.

3.- Determinar la posible relación entre el cuadro de hipoacusia neurosensorial y los fármacos antimaláricos utilizados.

4.- Determinar la incidencia y la posible relación con los fármacos antimaláricos utilizados de los cuadros de hipoacusias neurosensoriales irreversibles.

5.- Determinar la incidencia de otros síntomas, vestibulares o cocleares, que se asociaron al cuadro ototóxico en los pacientes incluidos en el estudio.

6.- Determinar la posible relación entre los síntomas asociados y los fármacos antimaláricos utilizados.

7.- Determinar las posibles relaciones entre los tratamientos antimaláricos utilizados y la presencia de enfermedades asociadas que manifestaron los pacientes durante el ingreso.

III.- MATERIAL Y MÉTODOS

III.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo, consecutivo y aleatorio en 725 pacientes ingresados por un cuadro de malaria aguda en los Servicios de Medicina Interna y de Pediatría del Hospital Central de Maputo (Mozambique) (ver figura 12) durante el período comprendido entre Enero de 2002 y Junio de 2003.



Figura 12: Vista panorámica de la entrada principal del Hospital Central de Maputo.

De acuerdo al *Livro de Registos de Ingressos de Doentes com Malária Grave das Enfermarias de Medicina e Estatística do Serviço de Pediatria* del Hospital Central de Maputo, en los 18 meses que abarca el estudio, ingresaron 5.172 pacientes en Medicina y 7.277 pacientes en Pediatría con el diagnóstico de malaria severa.

En el estudio se incluyeron aleatoria y consecutivamente los pacientes que, una vez concluido el tratamiento antimalárico hospitalario, podían ser evaluados en el Servicio de Otorrinolaringología, teniendo en cuenta sus limitados recursos humanos y materiales y la necesidad de mantener la labor asistencial cotidiana del Servicio. Además, se excluyeron del estudio los pacientes que presentaban:

- patología del oído medio que pudiese interferir en el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial de causa medicamentosa por antimaláricos.

- diagnóstico de malaria cerebral, ya que los parásitos que alcanzan el parenquima cerebral pueden producir lesiones directas en las áreas auditivas cerebrales.
- antecedentes de hipoacusia neurosensorial o de conducción, que en muchos casos habían sido consecuencia de sarampión, meningitis, tratamiento de tuberculosis u otitis medias de repetición.

Todos los pacientes que requieren ingreso por un cuadro de malaria severa o complicada (ver figura 13), son tratados hospitalariamente en función de la historia clínica sugestiva o no de malaria resistente y según el protocolo terapéutico habitual para el caso. La duración del ingreso dependió del tiempo necesario para que los antimaláricos hicieran desaparecer la parasitemia, siendo habitualmente de 3 días, aunque en ocasiones el período era de 1 a 7 días.



Figura 13: Niños afectados de malaria severa ingresados en urgencias de Pediatría.

Se consideró malaria complicada o severa cuando el paciente presentaba un cuadro de cefaleas intensas, postración, convulsiones y/o inconsciencia, ya sea en el momento del ingreso o durante el período de hospitalización. También se consideró malaria complicada si el paciente presentaba un cuadro de anemia, de trombocitopenia o de alteración del comportamiento.

Los datos fueron recogidos por el personal técnico del Área de Audiología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central de Maputo, mediante una entrevista realizada con el paciente, o con la madre del mismo, una vez concluido el tratamiento antimalárico.

Los datos de la entrevista eran registrados en una ficha (ver figura 14), donde se recogían: nombre, edad, sexo, grado de parasitemia, episodios de malaria sufridos, antimaláricos utilizados en el tratamiento, síntomas vestibulares asociados, otros tratamientos utilizados simultáneamente, resultado del examen de Impedanciometría, presencia de hipoacusia (tipo, grado, localización, reversibilidad) y enfermedades asociadas al episodio de malaria que padecía.

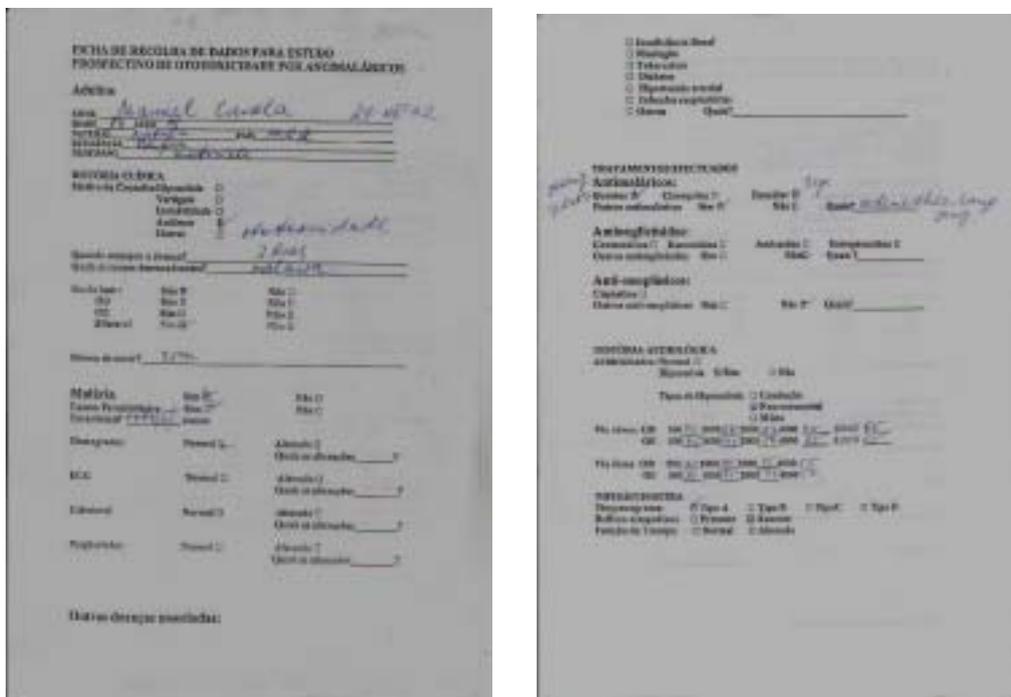


Figura 14: Ficha de recogida de los datos.

1.- Datos de identificación del paciente.

Se recogieron el nombre y apellidos, la edad y el sexo de los pacientes.

Respecto a la edad, los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la organización establecida en el país para la atención sanitaria primaria. Así:

- grupo de 0 a 4 años, considerado el grupo materno-infantil. Son asistidos en los Centros de Salud para el control del Programa de Vacunaciones.

- grupo de 5 a 8 años, considerado el grupo del área pediátrica.
- grupo de 9 a 15 años, considerado como jóvenes adultos menores de edad. Son atendidos en los Servicios de Salud para adultos.
- grupo de 15 a 45 años, considerados adultos.
- grupo de mayores de 45 años, considerados mayores (“añosos”) debido a la esperanza de vida de la población.

2.- Grado de parasitemia. Método de la Gota gruesa.

La parasitemia se valoró mediante el método de la Gota gruesa (ver figura 15).

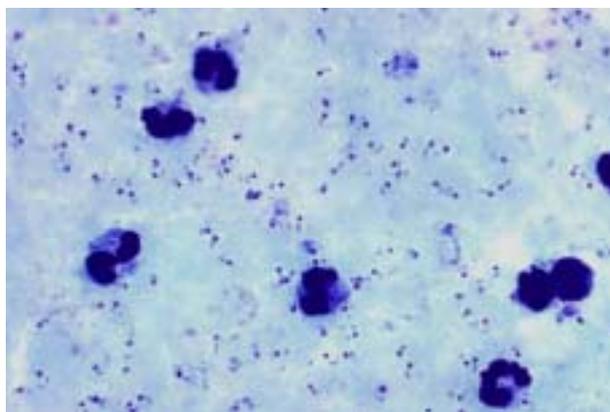


Figura 15: Método de la Gota gruesa donde se observan trofozoitos maduros, eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Para realizar el diagnóstico de malaria se comprobó la presencia de parásitos en el campo microscópico, procediendo a su cuantificación y determinando los estadios y la densidad de los mismos, de acuerdo a los criterios morfológicos habituales utilizados en el laboratorio de parasitología del Hospital Central de Maputo (en tabla 5 del apartado Introducción).

Para la evaluación de la parasitemia se utilizó el método semi-cuantitativo de parásitos por campos (ver tabla 6).

Tabla 6: Método semi-cuantitativo de evaluación de la parasitemia.

SÍMBOLO	SIGNIFICADO
NSE	0 parásitos en 100 campos
1 + o +	1 - 10 parásitos en 100 campos
2 + o ++	10 – 100 parásitos en 100 campos
3 + o +++	1 - 10 parásitos por campo
4 + o ++++	10 – 100 parásitos por campo
5 + o +++++	> 100 parásitos por campo

(en: *Manual de Técnica de pesquisa de plasmódio – Direção Nacional de Saúde – Ministerio da Saúde, 2004*)

3.- Tratamientos antimaláricos utilizados.

Los tratamientos antimaláricos utilizados en los pacientes de este estudio corresponden a los fármacos y a los protocolos vigentes establecidos en el Protocolo Nacional de Lucha Contra la Malaria del Ministerio de Salud de Mozambique (Boletim da República, 2002). Las dosis de los antimaláricos que se indican en el Hospital Central de Maputo se adaptan a las instrucciones del Formulario Nacional de Medicamentos (1999) y a las Instrucciones de utilización de drogas antimaláricas de la Organización Mundial de la Salud (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000).

Los diferentes fármacos y las dosis utilizadas son:

Fansidar®. Es una asociación de 500mg de Sulfadoxina y de 25mg de Pirimetamina que se presenta en forma de comprimidos y en inyectables, aunque en Mozambique se utiliza habitualmente la vía oral.

La posología en adultos es de 3 comprimidos en una sola toma, mientras que en niños depende de la edad y del peso:

- menores de 4 años (de 5 a 10kg de peso) → ½ comprimido
- de 4 a 6 años (11 a 20kg de peso) → 1 comprimido
- de 7 a 9 años (21 a 30kg de peso) → 1,5 comprimidos
- de 9 a 12 años (31 a 45kg de peso) → 2 comprimidos

Quinina. La forma oral es en comprimidos de 300mg de sulfato de quinina. La forma inyectable es en ampollas de 600mg/2ml de clorhidrato de quinina.

La posología oral en adultos y niños mayores de 10 años es de 10mg/kg cada 8 horas, durante 3 días, asociado a Tetraciclina (250mg cada 6 horas) o a Doxiciclina (100mg cada 12 horas), durante 7 días.

En niños menores de 10 años y en mujeres embarazadas, la dosis es de 10mg/kg cada 8 horas, durante 10 días.

La dosis intramuscular es de 10mg/kg de peso para todas las edades, mientras que en la vía de administración endovenosa la dosis es de 10mg/kg de peso cada 8 horas, diluido en 10ml de dextrosa al 5%, pasando durante 4 horas.

En administración intramuscular profunda en niños menores de 10 años, se diluye en agua destilada (1 ampolla de 600mg/2ml + 8ml de agua destilada) siendo 1ml de dilución = 60mg de clorhidrato de quinina.

Artemisina. Tiene presentación en comprimidos de 60mg, siendo la dosis por vía oral de 4mg/kg. Se indican 2 comprimidos el primer día y luego 2mg/kg - un comprimido por día -, durante 5 a 7 días.

La presentación en ampollas es de 80mg. La vía de administración intramuscular es de 1 ampolla cada 24 horas en adultos, durante 5 días, aunque puede reducirse a menos días si hay control de la parasitemia y si se hace terapia de asociación.

En los niños se utiliza generalmente por vía oral, con una primera dosis de 4mg/kg y luego 2mg/kg en las restantes dosis.

La Artemisina y sus derivados tienen una actividad antimalárica extremadamente rápida, siendo su vida media corta, con resultados clínicos positivos a los 3 días de iniciado el tratamiento, si este es de asociación, mientras que si el tratamiento es en monoterapia, está indicado mantenerlo durante 7 días.

La Artemisina está indicado en casos de malaria no complicada resistente a la Cloroquina y al Fansidar® y tiene pocos efectos secundarios. Sin embargo, tiene una elevada tasa de recidivas si se utiliza en monoterapia, por lo que en África es frecuente su utilización junto al Fansidar®, con buenos resultados. En los casos de malaria resistente al Fansidar® se asocia a la Quinina.

Debe ser administrada con precaución en las mujeres embarazadas y nunca durante el primer trimestre del embarazo.

La Artemisina se empezó a utilizar en el Hospital Central de Maputo en 2002, con buenos resultados, pero de modo restrictivo debido a su elevado coste.

Cloroquina (Cloroquina difosfato). Se presenta en comprimidos de 250mg.

La posología oral es de 25mg/kg de peso divididas en tres tomas, 1 por día, durante 3 días consecutivos (primer y segundo días: 10mg/kg, y tercer día: 5mg/kg)

En la profilaxis antimalárica se indican 5mg/kg de peso una vez por semana en toma única.

En la vía endovenosa o intramuscular la dosis inicial es de 10mg/kg de peso diluida en dextrosa al 5%, durante 4 horas; a continuación se administran 5mg/kg de peso diluidos en dextrosa al 5%, cada 12 horas, hasta alcanzar la dosis de 25mg/kg de peso.

Asociación de tratamiento antimalárico.

Los criterios que se siguen en el Hospital Central de Maputo para indicar la asociación de antimaláricos se basan:

1. en el diagnóstico de malaria grave o resistente.
2. en la necesidad de disminuir la utilización de Quinina durante intervalos prolongados de tiempo.
3. en la vida media de los diferentes fármacos antimaláricos recomendados.
4. en la directrices de la política de terapia antimalárica determinada por el Ministerio de Salud y por la Organización Mundial de la Salud.

El actual Protocolo Nacional de Lucha contra la Malaria establece la siguiente terapéutica antimalárica en Mozambique (Boletim da República, 2002):

- Terapia combinada desde el inicio del episodio de malaria mediante Fansidar® y Amodiaquina.
- Utilización de Artemisina para los casos de resistencia comprobada a los de primera línea.
- Utilización de Quinina parenteral para los casos de malaria severa.

- Utilización de Cloroquina en los niveles de atención primaria cuando no hay historia de resistencia.
- Utilización de Mefloquina como tratamiento profiláctico de la malaria en las áreas más afectadas.

4.- Síntomas asociados.

Se consideraron una serie de manifestaciones clínicas asociadas al cuadro ototóxico tales como los zumbidos, los vértigos, las náuseas y los vómitos.

5.- Enfermedades asociadas.

Se consideraron una serie de enfermedades que aparecen relacionadas a una crisis de malaria o a su tratamiento, tales como la anemia, la trombocitopenia y las alteraciones del comportamiento. Además, se consideraron otras enfermedades no relacionadas directamente con el cuadro de malaria, pero que pueden agravar el cuadro y predisponer al paciente a ototoxicidad, tales como enfermedades renales y hepáticas.

6.- Utilización de otros fármacos.

Se consideró la utilización de otros fármacos que pudiesen ser otóxicos o potenciar este efecto durante el tratamiento antimalárico.

7.- Registro del examen de Impedancia (típanograma) y del examen de Audiometría.

Para la determinar la impedancia se utilizaron los impedanciometros Maico 610 y Amplied 770 (ver figura 16).

Previamente a este examen se realizó un examen otoscópico (Heine M7838-115011-1) para valorar el estado del conducto auditivo externo y de la membrana del tímpano.

Para determinar la audición se utilizó la audiometría tonal convencional con audiómetro Maico 41 y Audiotest 330 (ver figura 16). Los audiogramas fueron obtenidos en las frecuencias de 250 a 8000 Hz.

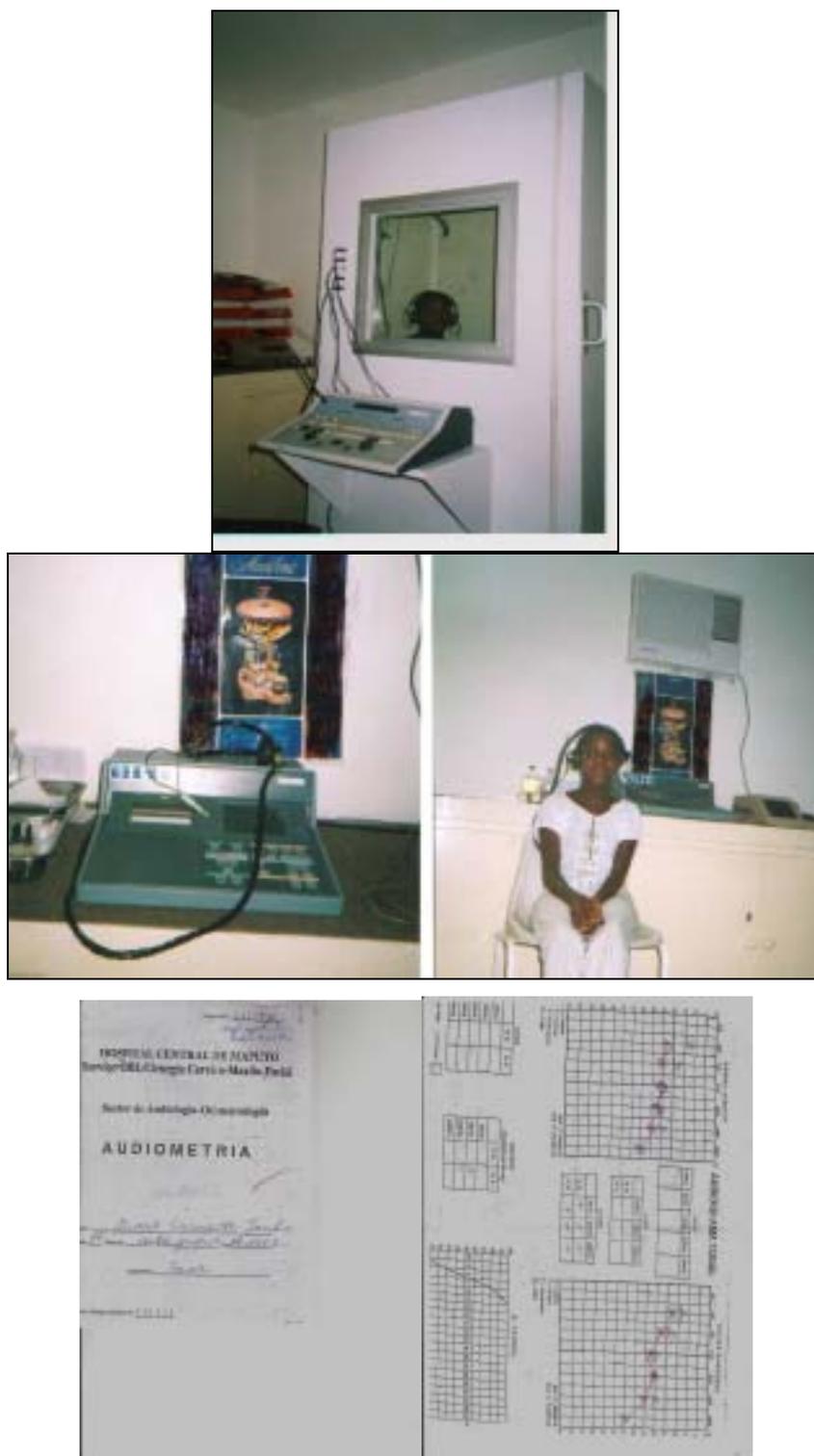


Figura 16: Audiómetro e Impedanciometro utilizados y registro de audiometría.

En los niños en que no era posible realizar la Audiometría Tonal Convencional se utilizó la Impedanciometría, con especial referencia al tímpanograma, y la Audiometría Comportamental, basada en la observación de los cambios de comportamiento del niño ante un estímulo acústico (tambor, campanilla, silbato, etc.). Se han utilizado las respuestas preconizadas para cada edad (Portmann y Portmann, 1993; Yellin, 2000), como movimientos palpebrales, sobresalto, suspensión de la actividad, rotación de la cabeza y otras manifestaciones que demuestran una respuesta al estímulo sonoro. Cuando se utilizó la voz humana, si hizo a diferentes distancias (desde 0,5 metros hasta más de 3 metros).

Para la evaluación de los umbrales de la audición mediante audiometría comportamental en niños, se utilizaron los parámetros referidos en la tabla 7.

Tabla 7: Intensidad de los estímulos sonoros

	Distancia de la fuente sonora		
	0,5 metros	1 metro	2 metros
Tambor	100 dB	95 dB	80 dB
Campanilla metálica	90 dB	80 dB	75 dB
Juguetes sonoros plásticos	70 dB	60 dB	50 dB
Campanilla plástica	75 dB	65 dB	50 dB
Silbato y muñecos sonoros de plástico	85 dB	75 dB	50 dB

Las diferentes pruebas se realizaron una vez finalizado el tratamiento antimalárico y siempre que el paciente tuviese las condiciones para colaborar en los tests.

El estudio no contempla la evaluación vestibulo-coclear de los pacientes en el momento del ingreso ya que muchos de ellos lo hacen por urgencias y generalmente en estado grave, sin tener las condiciones necesarias para responder a la anamnesis y ser sometidos a los exámenes pertinentes.

Los tests utilizados para el control de la audición fueron:

1. Audiometría Tonal Convencional en los adultos.
2. Audiometría Comportamental en los niños pequeños.
3. Impedanciometria en adultos y en niños que podían colaborar en la prueba.

Los métodos utilizados para el control del equilibrio fueron:

1. Prueba de Romberg.
2. Examen clínico de vértigos y nistagmo.
3. Historia clínica de alteraciones visuales.
4. Historia clínica de náuseas y vómitos.

8.- Clasificación de la hipoacusia.

De acuerdo con Vallejo Valdezate y Gil-Carcedo García (2003), las hipoacusias se clasificaron en:

- Las hipoacusias leves, cuando la pérdida es menor de 30 dB,
- Las hipoacusias moderadas, cuando las pérdidas dejan el umbral de la audición entre 30 y 50 dB,
- Las hipoacusias severas, cuando la pérdida es de más de 50 dB y menos de 80 dB,
- Las hipoacusias profundas, cuando la pérdida es superior a los 80 dB.

Para esta clasificación se tuvo en cuenta el concepto de hipoacusia neurosensorial de causa ototóxica, de acuerdo a la definición de Meyerhoff y Liston (1993), que refieren una variación media de 5dB en todas las frecuencias o más de 15dB en por lo menos una de ellas.

A todos los pacientes del estudio se les programó una visita de control en consultas externas un mes después del tratamiento. En este examen se realizaba:

Evaluación coclear mediante:

- Existencia o no de signos y síntomas de ototoxicidad (zumbidos, sensación de oído pleno, disminución de la audición).
- Audiometría tonal convencional bilateral para detectar la disminución de la audición en las frecuencias altas, generalmente bilateral y simétrica, en las vías aérea y ósea.
- Impedanciometría, teniendo en cuenta el tímpanograma (nos informa de la integridad del oído medio, del sistema tímpano-oscicular y de la presencia del reflejo estapediano).

Evaluación vestibular mediante:

- Prueba de Romberg.
- Movimientos de cabeza con ojos cerrados, para la detección de vértigos e inestabilidad.
- Exploración de alteraciones visuales y nistagmo.
- Preguntas sobre náuseas y vómitos.
- No se realizaron pruebas calóricas, osciloscópicas ni nistagmográficas.

Evaluación de otros síntomas:

- Preguntas sobre diarreas, vómitos y cefaleas.
- Revisión de los exámenes hematológicos para detectar anemia y trombocitopenia.
- Consulta de los registros de incidencias de enfermería durante el ingreso para detectar alteraciones del comportamiento.

9.- Métodos estadísticos utilizados.

La lectura, manipulación y validación de la base de datos se realizó mediante el software SAS v8.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Se realizó una validación de la consistencia interna de las variables de la base de datos así como de los valores fuera de rango y de los valores ausentes, para asegurar su fiabilidad.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS para Windows, versión 11.5. Las decisiones estadísticas se realizaron tomando como nivel de significación el valor 0,05.

Para medir la asociación de dos variables cualitativas se aplicó el estadístico Chi-cuadrado de Pearson. En los casos en que las variables tomaron valores demasiado pequeños se utilizó el estadístico de Razón de similitud o el estadístico de Asociación lineal por lineal.

En los casos de variables ordinales o binarias se aplicó el estadístico Gamma de Goodman y Kruskal, que permite calcular si la asociación es positiva o negativa (un valor de Gamma cercano a 1 significa una relación positiva y un valor cercano a -1, una relación negativa, siendo 0 cuando no existe relación entre las dos variables).

El análisis estadístico de los datos se realizó bajo la supervisión de un asesor del Servei d'Estadística de la Universitat Autònoma de Barcelona.

IV. - RESULTADOS

IV.- RESULTADOS

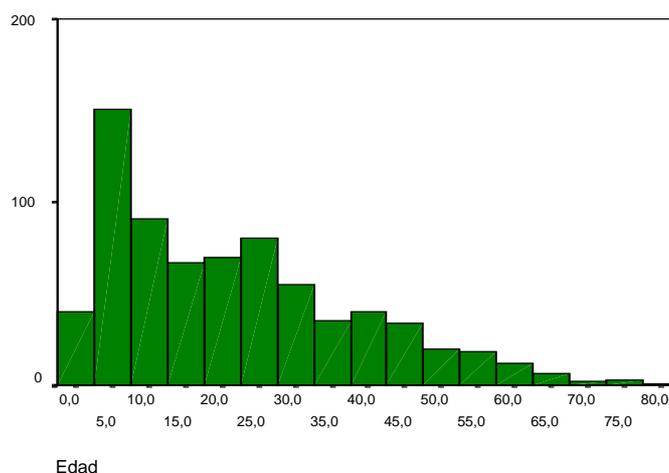
1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

1.1. EDAD.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 21,4 años, siendo la mediana de 19 años (con valores mínimo y máximo de 8 meses y 80 años respectivamente y una desviación típica de 16,6) (ver tabla y gráfico 8).

Tabla y Gráfico 8: Distribución por edades de los pacientes.

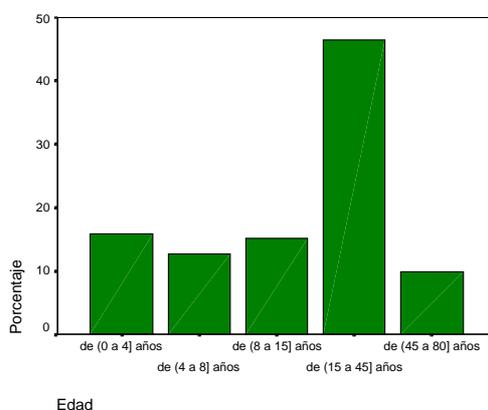
	Recuento	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típ.
Edad	725	,8	80,0	21,4	19,0	16,6



De acuerdo a la organización sanitaria de Mozambique, la población se dividió en 5 grupos de edad: de 0 a 4 años (114 pacientes), de 4 a 8 años (92 pacientes), de 8 a 15 años (109 pacientes), de 15 a 45 años (335 pacientes) y mayores de 45 años (71 pacientes). La distribución de estos grupos se presenta en la tabla y en el gráfico 9.

Tabla y gráfico 9: Distribución por grupos de edad de los pacientes.

		Edad			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	de (0 a 4] años	114	15.7	15.8	15.8
	de (4 a 8] años	92	12.7	12.8	28.6
	de (8 a 15] años	109	15.0	15.1	43.7
	de (15 a 45] años	335	46.2	46.5	90.2
	de (45 a 80] años	71	9.8	9.8	100.0
	Total	721	99.4	100.0	
Perdidos	Sistema	4	.6		
	Total	725	100.0		



1.2. SEXO.

La distribución por sexos de la muestra estudiada es equilibrada, ya que el 44% de los pacientes pertenecía al sexo femenino y el 56% al sexo masculino (ver tabla y gráfico 10). La edad media de los pacientes de sexo femenino fue de 22,5 años (con una desviación típica de 17,07) y de los pacientes de sexo masculino de 20,6 años (con una desviación típica de 16,17). La distribución de los pacientes por sexos y por grupos de edad se muestra en la tabla y en el gráfico 11.

Tabla y Gráfico 10: distribución por sexos de los pacientes.

		Sexo		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Mujer	318	43,9	44,0
	Hombre	405	55,9	56,0
	Total	723	99,7	100,0
Perdido	Sistema	2	,3	
	Total	725	100,0	

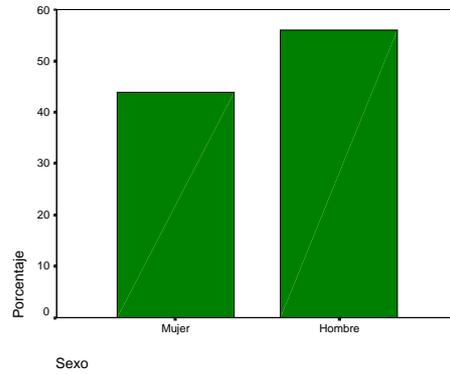
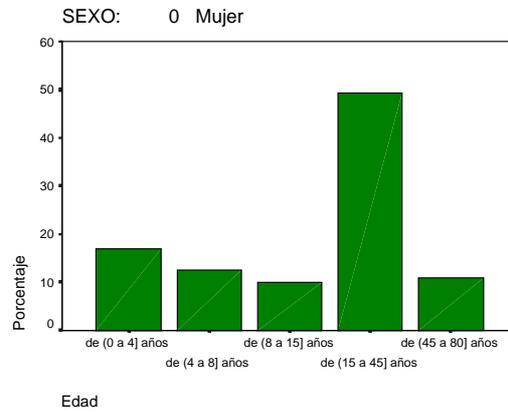


Tabla y gráfico 11: distribución por sexos y grupos de edad de los pacientes.

Edad^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	de (0 a 4] años	54	17.0	17.0	17.0
	de (4 a 8] años	40	12.6	12.6	29.7
	de (8 a 15] años	32	10.1	10.1	39.7
	de (15 a 45] años	156	49.1	49.2	89.0
	de (45 a 80] años	35	11.0	11.0	100.0
	Total	317	99.7	100.0	
Perdidos	Sistema	1	.3		
Total		318	100.0		

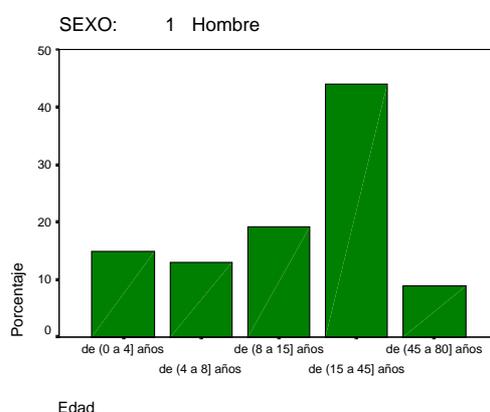
a. Sexo = Mujer



Edad^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	de (0 a 4] años	60	14.8	14.9	14.9
	de (4 a 8] años	52	12.8	12.9	27.9
	de (8 a 15] años	77	19.0	19.2	47.0
	de (15 a 45] años	177	43.7	44.0	91.0
	de (45 a 80] años	36	8.9	9.0	100.0
	Total	402	99.3	100.0	
Perdidos	Sistema	3	.7		
Total		405	100.0		

a. Sexo = Hombre



1.3. VISITA DE CONTROL.

Todos los pacientes diagnosticados de hipoacusia neurosensorial secundaria al tratamiento con antimaláricos fueron citados a una segunda visita de control. Sin embargo, sólo 96 de ellos acudieron a esta visita. La edad media de estos pacientes fue de 28,26 años (con valores mínimo y máximo de 2 y 80 años respectivamente y desviación típica de 19,20). Por grupos de edad, el mayor porcentaje correspondió al grupo de entre 15 y 45 años (50%) (ver tabla y gráfico 12). Respecto al sexo de estos pacientes, el 44,8% fueron de sexo femenino y 55,2% de sexo masculino (ver tabla y gráfico 13).

Tabla y Gráfico 12: distribución por grupos de edad de los pacientes que acudieron a la visita control.

		Edad		
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	de (0 a 4] años	7	7,3	7,3
	de (4 a 8] años	8	8,3	15,6
	de (8 a 15] años	16	16,7	32,3
	de (15 a 45] años	48	50,0	82,3
	de (45 a 80] años	17	17,7	100,0
	Total	96	100,0	

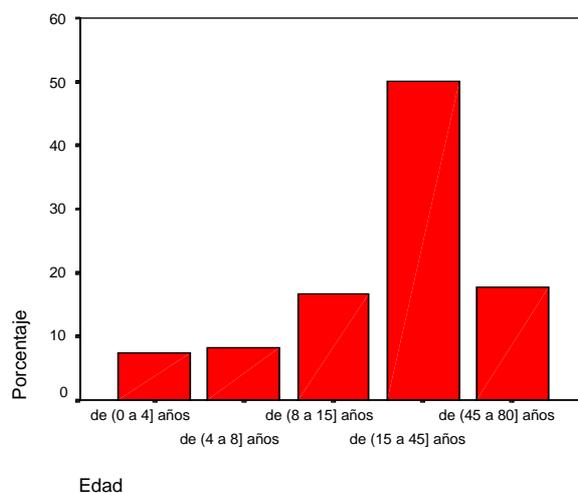
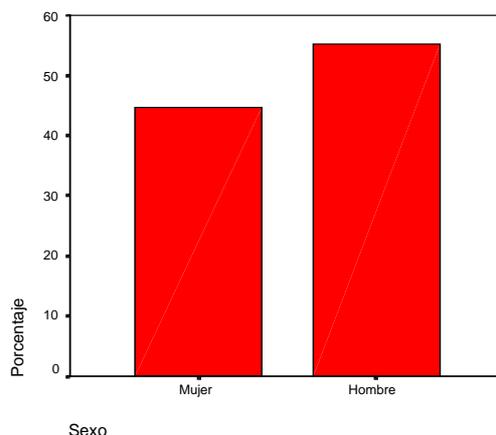


Tabla y Gráfico 13: distribución por sexos de los pacientes que acudieron a la visita control.

		Sexo	
		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	Mujer	43	44,8
	Hombre	53	55,2
	Total	96	100,0



1.4. ANTECEDENTE DE MALARIA TRATADA DURANTE EL EMBARAZO.

Del total de pacientes estudiados, 12 tenían el antecedente de un cuadro de malaria aguda sufrido por sus madres durante el período de gestación y que había sido tratada con antimaláricos. Todos ellos presentaron hipoacusia, siendo 1 (8,3%) de sexo femenino y 11 (91,7%) de sexo masculino (ver tabla y gráfico 14). La edad media de estos pacientes fue de 3,2 años (con un valor mínimo de 1,5 años y un valor máximo de 12 años, siendo la mediana de 2 años y la desviación típica de 2,92) (ver tabla y gráfico 15).

Tabla y Gráfico 14: distribución por sexo de los pacientes cuyas madres habían padecido un cuadro de malaria aguda durante el embarazo.

		Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mujer	1	8,3	8,3	8,3
	Hombre	11	91,7	91,7	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

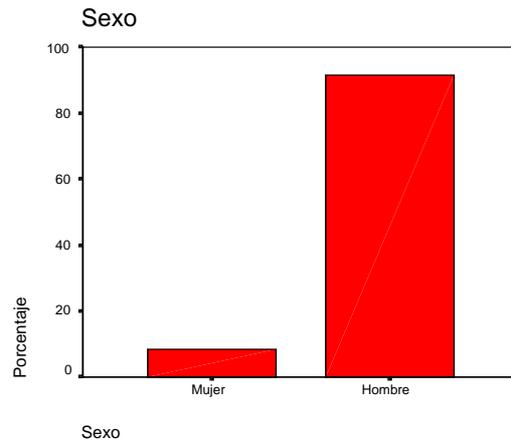
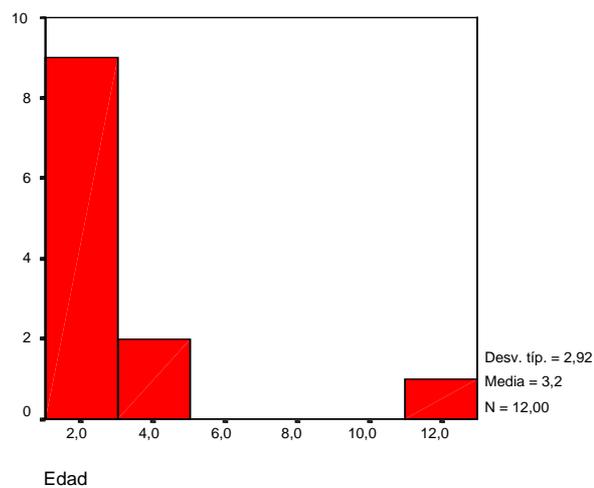


Tabla y Gráfico 15: distribución por grupos de edad de los pacientes cuyas madres habían padecido un cuadro de malaria aguda durante el embarazo.

Edad

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,5	1	8,3	8,3
	1,8	1	8,3	16,7
	2,0	6	50,0	66,7
	2,5	1	8,3	75,0
	4,0	1	8,3	83,3
	4,5	1	8,3	91,7
	12,0	1	8,3	100,0
	Total	12	100,0	



2.- CARACTERÍSTICAS DE LA HIPOACUSIA.

El diagnóstico de hipoacusia neurosensorial después del tratamiento con antimaláricos que realizaron los pacientes estudiados fue establecido en el 78% de la muestra (ver tabla y gráfico 16), presentándose en 260 de las 317 pacientes de sexo femenino y en 303 de los 405 pacientes de sexo masculino (ver tabla 17).

Tabla y Gráfico 16: distribución de la incidencia de hipoacusia de los pacientes.

		Hipoacusia		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Sin hipoacusia	159	21,9	22,0
	Hipoacusia	565	77,9	78,0
	Total	724	99,9	100,0
Perdidos	Sistema	1	,1	
Total		725	100,0	

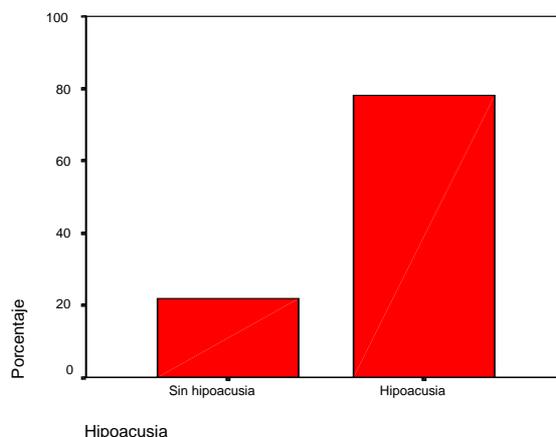


Tabla 17: distribución por sexos de la incidencia de hipoacusia de los pacientes.

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	57	102	159
	Hipoacusia	260	303	563
Total		317	405	722

El análisis estadístico realizado entre las variables hipoacusia / sexo de los pacientes demostró una relación significativa (Chi-cuadrado = 5,374 con p-valor = 0,02) y una asociación negativa ($G = -0,211$ con p-valor = 0,018), lo que indica que el sexo femenino presentó mayor número de hipoacusia neurosensorial que el sexo masculino (ver tabla 18).

Tabla 18: Asociación entre las variables hipoacusia y sexo de los pacientes.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,374 ^b	1	,020		
Corrección por continuidad ^a	4,963	1	,026		
Razón de verosimilitud	5,446	1	,020		
Estadístico exacto de Fisher				,024	,013
Asociación lineal por lineal	5,367	1	,021		
N de casos válidos	722				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 69,81.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,211	,089	-2,361	,018
N de casos válidos	722			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

El análisis estadístico realizado entre las variables hipoacusia / grupos de edad de los pacientes (ver tabla 19) demostró una relación significativa (Chi-cuadrado = 17,166 con p-valor = 0,002) y una asociación positiva significativa ($G = 0,161$ con p-valor = 0,012), lo que indica que a mayor edad hay mayor número de hipoacusias (aunque la correlación no es muy alta).

Tabla 19: Asociación entre las variables hipoacusia / grupos de edad de los pacientes.

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	26	20	38	68	7	159
	Hipoacusia	88	71	71	267	64	561
Total		114	91	109	335	71	720

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17,166 ^a	4	,002
Razón de verosimilitud	17,295	4	,002
Asociación lineal por lineal	3,178	1	,075
N de casos válidos	720		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,68.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,161	,063	2,499	,012
N de casos válidos	720			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

En el sexo masculino se observó que por grupos de edad la incidencia de hipoacusia neurosensorial no era significativa, aunque el valor se encontraba muy cerca del límite establecido (Chi-cuadrado = 8,966 con p-valor = 0,062), con una relación positiva (G = 0,175 con p-valor = 0,035), mientras que en el sexo femenino esta relación no fue significativa (p-valor = 0,075), lo que indica una tendencia en el sexo masculino a que a mayor edad se de un mayor número de hipoacusia (ver tabla 20).

Tabla 20: Asociación entre las variables grupos de edad / hipoacusia en el sexo masculino (20a) y femenino (20b) de los pacientes.

20.a. Sexo masculino

Tabla de contingencia Hipoacusia * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	18	12	27	41	4	102
	Hipoacusia	42	40	50	136	32	300
Total		60	52	77	177	36	402

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,966 ^a	4	,062
Razón de verosimilitud	9,412	4	,052
Asociación lineal por lineal	3,026	1	,082
N de casos válidos	402		

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 9,13.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,175	,081	2,109	,035
N de casos válidos	402			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

20.b. sexo femenino

Tabla de contingencia Hipoacusia * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	8	8	11	27	3	57
	Hipoacusia	46	31	21	129	32	259
Total		54	39	32	156	35	316

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,496 ^a	4	,075
Razón de verosimilitud	7,993	4	,092
Asociación lineal por lineal	,350	1	,554
N de casos válidos	316		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 5,77.

Del total de casos de hipoacusia (565), el 7,6% presentó hipoacusia neurosensorial irreversible. La distribución por edades de estos pacientes fue de 9 de 88 pacientes del grupo de 0 a 4 años, 2 de 71 del grupo de 4 a 8 años, 5 de 71 del grupo de 8 a 15 años, 18 de 267 del grupo de 15 a 45 años y 8 de 64 del grupo de 45 a 80 años. Sin embargo, el análisis estadístico de la relación edad / hipoacusia irreversible no fue significativo (p -valor = 0,219) (ver tabla 21).

Tabla 21: Asociación entre las variables grupos de edad / hipoacusia irreversible de los pacientes.

		Irreversible		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	522	72,0	92,4
	Si	43	5,9	7,6
	Total	565	77,9	100,0
Perdidos	-1	159	21,9	
	Sistema	1	,1	
	Total	160	22,1	
Total		725	100,0	

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Irreversible	No	79	69	66	249	56	519
	Si	9	2	5	18	8	42
Total		88	71	71	267	64	561

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,746 ^a	4	,219
Razón de verosimilitud	5,952	4	,203
Asociación lineal por lineal	,135	1	,713
N de casos válidos	561		

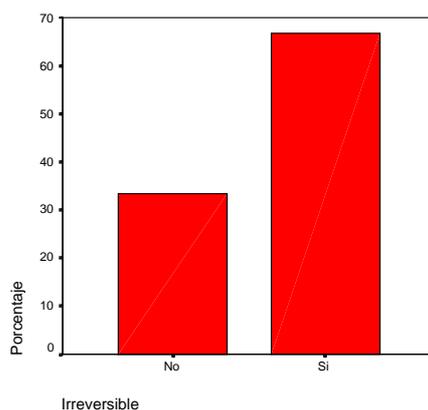
a. 1 casillas (10,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 4,79.

De los 12 pacientes cuyas madres habían sido tratadas con antimaláricos durante el embarazo, 8 presentaron una hipoacusia irreversible (66,7%) y 7 hipoacusia de grado profundo (58,3%) (ver tabla y gráfico 22 y tabla 15.1. del anexo de resultados).

Tabla y Gráfico 22: distribución de la hipoacusia en los pacientes cuyas madres fueron tratadas con antimaláricos durante el embarazo.

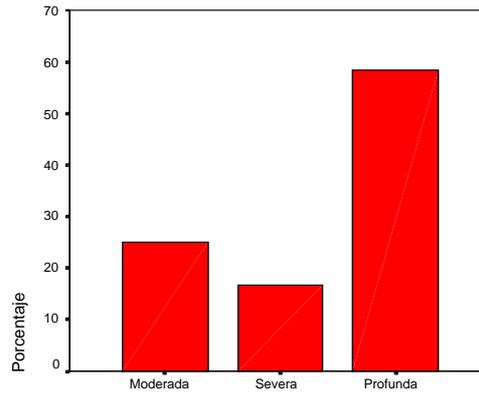
Irreversible

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	No	4	33,3
	Si	8	66,7
	Total	12	100,0



Grado de hipoacúsia neurosensorial

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Moderada	3	25,0	25,0
	Severa	2	16,7	41,7
	Profunda	7	58,3	100,0
	Total	12	100,0	



Grado de hipoacúsia neurosensorial

El análisis estadístico realizado de los casos de hipoacusia irreversibles respecto al sexo de los pacientes (ver tabla 23) no demostró una significación estadística (Chi-cuadrado = 1,508 con p-valor = 0,219) y por lo tanto la hipoacusia irreversible no depende del sexo.

Tabla 23: Asociación entre las variables hipoacusia irreversible / sexo de los pacientes.

		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Irreversible	No	244	276	520
	Si	16	27	43
Total		260	303	563

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,508 ^b	1	,219		
Corrección por continuidad	1,142	1	,285		
Razón de verosimilitud	1,529	1	,216		
Estadístico exacto de Fisher				,266	,142
Asociación lineal por lineal	1,505	1	,220		
N de casos válidos	563				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19,86.

Sin embargo, cuando consideramos el sexo masculino y el sexo femenino en los diferentes grupos de edad observamos que existe una relación positiva significativa para el sexo masculino (Chi-cuadrado = 12,400 con p-valor = 0,015 y G = 0,387 con p-valor = 0,027) y una relación negativa pero no significativa para el sexo femenino (Chi-cuadrado = 5,827 con p-valor = 0,212 y G = -0,353 con p-valor = 0,071 para el sexo femenino), lo que indica que hay más casos de hipoacusia irreversible en el sexo masculino cuanto mayor es el grupo de edad (ver tabla 24).

Tabla 24: Asociación entre las variables hipoacusia irreversible / sexo masculino (24a) y sexo femenino (24b) de los pacientes.

24.a: sexo masculino

Tabla de contingencia Irreversible * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Irreversible	No	38	40	48	123	25	274
	Si	4		2	13	7	26
Total		42	40	50	136	32	300

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,400 ^a	4	,015
Razón de verosimilitud	14,266	4	,006
Asociación lineal por lineal	4,285	1	,038
N de casos válidos	300		

a. 4 casillas (40,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 2,77.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,387	,163	2,205	,027
N de casos válidos	300			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

24.b: sexo femenino.

Tabla de contingencia Irreversible * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Irreversible	No	41	29	18	124	31	243
	Si	5	2	3	5	1	16
Total		46	31	21	129	32	259

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,827 ^a	4	,212
Razón de verosimilitud	5,195	4	,268
Asociación lineal por lineal	3,298	1	,069
N de casos válidos	259		

a. 4 casillas (40,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,30.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,353	,168	-1,803	,071
N de casos válidos	259			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

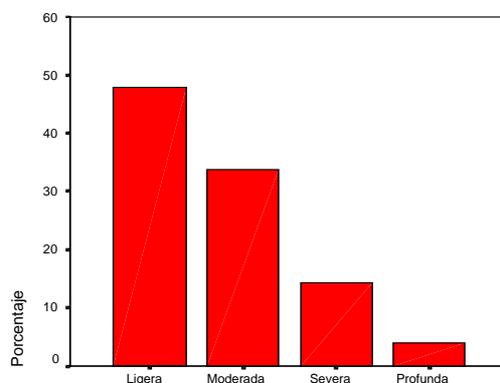
b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

El grado de hipoacusia neurosensorial fue establecido en cuatro grupos. En el 47,9% de los pacientes que presentaron hipoacusia correspondió a un grado ligero (hasta 30 dB), en el 33,8% a un grado moderado (de 30 a 50 dB), en el 14,4% a un grado severo (de 50 a 80 dB) y en el 3,9% a un grado profundo (mayor a 80 dB) (ver tabla y gráfico 25).

Tabla y Gráfico 25: distribución de los diferentes grados de hipoacusia que presentaron los pacientes.

Grado de hipoacusia neurosensorial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ligera	267	36,8	47,9	47,9
	Moderada	188	25,9	33,8	81,7
	Severa	80	11,0	14,4	96,1
	Profunda	22	3,0	3,9	100,0
	Total	557	76,8	100,0	
Perdidos	0	159	21,9		
	Sistema	9	1,2		
	Total	168	23,2		
Total		725	100,0		



Grado de hipoacusia neurosensorial

La distribución por grupos de edad del grado de hipoacusia se presenta en la tabla 26.

Tabla 26: distribución de los diferentes grados de hipoacusia según los grupos de edad de los pacientes.

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	60	54	48	97	8	267
	Moderada	16	13	15	117	25	186
	Severa	4	3	3	40	30	80
	Profunda	7	1	3	8	1	20
Total		87	71	69	262	64	553

El análisis estadístico de la relación grupos de edad / grado de ototoxicidad demuestra una significación (Chi-cuadrado de Pearson = 142,496 y p-valor $\leq 0,001$), con una relación positiva ($G = 0,501$ con p-valor $\leq 0,001$) que indica que a mayor edad es mayor el grado de hipoacusia neurosensorial (ver tabla 27).

Tabla 27: Asociación entre las variables grado de hipoacusia / grupos de edad de los pacientes.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	142,496 ^a	12	,000
Razón de verosimilitud	136,478	12	,000
Asociación lineal por lineal	50,458	1	,000
N de casos válidos	553		

a. 4 casillas (20,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,31.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,501	,050	9,785	,000
N de casos válidos	553			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

La distribución por sexos del grado de hipoacusia neurosensorial se presenta en la tabla 28.

Tabla 28: distribución por sexo de los diferentes grados de hipoacusia de los pacientes.

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	107	160	267
	Moderada	98	88	186
	Severa	44	36	80
	Profunda	7	15	22
Total		256	299	555

El análisis estadístico de la relación sexo / grado de hipoacusia demuestra una significación (Chi-cuadrado = 11,071 con p-valor = 0,011), con una relación negativa (G = -0,170 con p-valor = 0,016). Es decir, que los pacientes de sexo femenino presentan un mayor grado de hipoacusia neurosensorial que los de sexo masculino (ver tabla 29).

Tabla 29: Asociación entre las variables grado de hipoacusia / sexo de los pacientes.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,071 ^a	3	,011
Razón de verosimilitud	11,121	3	,011
Asociación lineal por lineal	3,312	1	,069
N de casos válidos	554		

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 9,70.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,170	,069	-2,415	,016
N de casos válidos	554			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Cuando consideramos en los grupos de edad los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino observamos una relación positiva significativa de hipoacusia neurosensorial (Chi-cuadrado = 79,421 con p-valor $\leq 0,001$ y G = 0,541 con p-valor $\leq 0,001$ para el sexo masculino y Chi-cuadrado = 76,305 con p-valor $\leq 0,001$ y G = 0,448 con p-valor $\leq 0,001$ para el sexo femenino), lo que indica que a mayor edad en ambos sexos hay mayor grado de hipoacusia (ver tabla 30).

Tabla 30: Asociación entre las variables grupos de edad / grado de hipoacusia en el sexo masculino (30a) y en el sexo femenino (30b) de los pacientes.

30.a: sexo masculino.

Tabla de contingencia Grado de hipoacusia neurosensorial * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	30	33	35	59	3	160
	Moderada	7	6	12	49	13	87
	Severa	1	1	2	17	15	36
	Profunda	3		1	8	1	13
Total		41	40	50	133	32	296

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	79,421 ^a	12	,000
Razón de verosimilitud	77,533	12	,000
Asociación lineal por lineal	33,722	1	,000
N de casos válidos	296		

a. 7 casillas (35,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,41.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,541	,065	7,926	,000
N de casos válidos		296			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

30.b: sexo femenino.

Tabla de contingencia Grado de hipoacusia neurosensorial * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	30	21	13	38	5	107
	Moderada	9	7	3	66	12	97
	Severa	3	2	1	23	15	44
	Profunda	4	1	2			7
Total		46	31	19	127	32	255

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	76,305 ^a	12	,000
Razón de verosimilitud	74,992	12	,000
Asociación lineal por lineal	17,696	1	,000
N de casos válidos	255		

a. 6 casillas (30,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,52.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,448	,078	5,645	,000
N de casos válidos	255			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

De los 12 pacientes cuyas madres habían sido tratadas con antimetabólicos durante el embarazo, 7 (58,3%) eran de grado profundo y 5 entre moderado y severo (ver tabla y gráfico 22).

De los 96 pacientes que acudieron a la segunda visita, 38 presentaban hipoacusia, siendo 17 de sexo femenino y 21 de sexo masculino. En la tabla 31 se muestra la distribución por sexos del grado de hipoacusia de estos pacientes.

Tabla 31: distribución por sexos del grado de hipoacusia que presentaron los pacientes en la visita control.

Recuento

		Hipoacusia (segunda visita)		Total
		Sin hipoacusia	Hipoacusia	
Sexo	Mujer	26	17	43
	Hombre	32	21	53
Total		58	38	96

Recuento

		Grado de hipoacúsia neurosensorial (segunda visita)				Total
		0	Ligera	Moderada	Profunda	
Sexo	Mujer	26	8	1	8	43
	Hombre	31	6	3	13	53
Total		57	14	4	21	96

Recuento

		Irreversible (segunda visita)		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	35	8	43
	Hombre	41	12	53
Total		76	20	96

La distribución por grupos de edad de los pacientes que acudieron a la visita control se muestra en la tabla 32 así cómo el grado de hipoacusia que presentaban dichos pacientes. Destacamos que en 21 de estos pacientes existía una hipoacusia neurosensorial de grado profundo y en 20 la hipoacusia era irreversible.

Tabla 32: distribución por grupos de edad del grado de hipoacusia que presentaron los pacientes en la visita control.

Recuento

	Hipoacusia (segunda visita)		Total
	Sin hipoacusia	Hipoacusia	
Edad de (0 a 4]	2	5	7
de (4 a 8]	6	2	8
de (8 a 15]	11	5	16
de (15 a 45]	35	13	48
de (45 a 80]	4	13	17
Total	58	38	96

Recuento

	Grado de hipoacusia neurosensorial (segunda visita)				Total
	0	Ligera	Moderada	Profunda	
Edad de (0 a 4]	2	1	1	3	7
de (4 a 8]	6	1	0	1	8
de (8 a 15]	10	3	1	2	16
de (15 a 45]	35	5	1	7	48
de (45 a 80]	4	4	1	8	17
Total	57	14	4	21	96

Recuento

	Irreversible (segunda visita)		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	4	3	7
de (4 a 8] años	7	1	8
de (8 a 15] años	14	2	16
de (15 a 45] años	41	7	48
de (45 a 80] años	10	7	17
Total	76	20	96

3.- TRATAMIENTOS UTILIZADOS.

La distribución de los diferentes tratamientos utilizados en este estudio, de acuerdo al Protocolo de Lucha Contra la Malaria, se muestran en la tabla 33.

Tabla 33: distribución de los tratamientos antimaláricos utilizados en los pacientes.

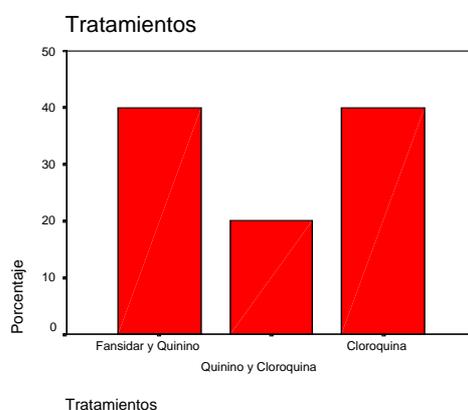
Tratamientos utilizados		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Quinino	245	33,8	33,8
	Fansidar y Quinino	273	37,7	37,7
	Artemisina y Quinino	48	6,6	6,6
	Artemisina, Fansidar y Quinino	39	5,4	5,4
	Artemisina y Fansidar	57	7,9	7,9
	Artemisina	19	2,6	2,6
	Fansidar	15	2,1	2,1
	Cloroquina	8	1,1	1,1
	Cloroquina y Quinino	10	1,4	1,4
	Cloroquina y Fansidar	6	,8	,8
	Artemisina, Cloroquina y Fansidar	4	,6	,6
	Artemisina, Cloroquina y Quinino	1	,1	,1
	Total	725	100,0	100,0

El tratamiento más utilizado fue el de Quinina y Fansidar, que realizaron 273 de los 725 pacientes (37,7%), seguido del tratamiento con Quinina que hicieron 245 de los 725 pacientes (33,8%). La asociación Artemisina y Fansidar se utilizó en 57 pacientes (7,9%), la asociación Quinina y Artemisina en 48 pacientes (6,6%), la asociación Artemisina, Fansidar y Quinina en 39 pacientes (5,4%), la Artemisina en 19 pacientes (2,6%), el Fansidar en 15 pacientes (2,1%) y la Cloroquina, sola o combinada con otros fármacos antimaláricos, en 29 pacientes (4%).

En los 12 pacientes cuyas madres habían sido tratadas durante el embarazo, el tratamiento antimalárico utilizado fue Cloroquina (40%), Cloroquina asociada a Quinina (20%) y Quinina asociada a Fansidar (40%) (ver tabla y gráfico 34).

Tabla y Gráfico 34: distribución de los tratamientos antimaláricos utilizados en los pacientes cuyas madres fueron tratadas con antimaláricos durante el embarazo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Fansidar y Quinino	4	33,3	40,0
	Quinino y Cloroquina	2	16,7	20,0
	Cloroquina	4	33,3	40,0
	Total	10	83,3	100,0
Perdidos	Sistema	2	16,7	
Total		12	100,0	



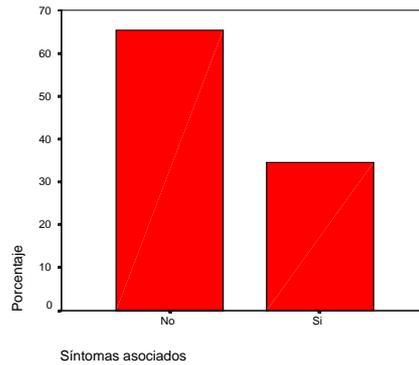
4.- SÍNTOMAS ASOCIADOS.

De los 725 pacientes estudiados, 251 (34,6%) presentaron algún síntoma asociado al cuadro de malaria agudo durante el período del tratamiento. Estos síntomas fueron agrupados en náuseas, vómitos, vértigos y zumbidos (ver tabla y gráfico 35). Las náuseas se manifestaron en 8 pacientes (1,1%), los vómitos en 39 pacientes (5,4%), los vértigos en 94 pacientes (13%) y los zumbidos en 188 pacientes (25,9%). La asociación más frecuente de síntomas asociados fue la de vértigos y zumbidos, que presentaron 69 pacientes.

Tabla y Gráfico 35: distribución de la incidencia de síntomas asociados que manifestaron los pacientes.

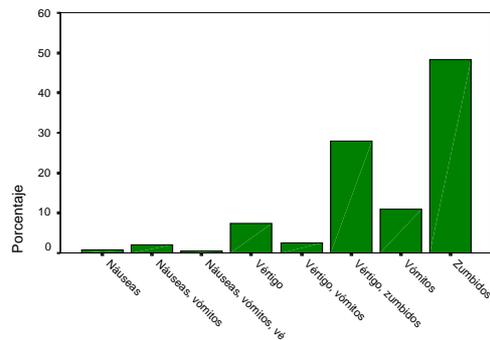
Síntomas asociados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	474	65,4	65,4
	Si	251	34,6	34,6
	Total	725	100,0	100,0



Especificación de síntomas asociados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Náuseas	2	.8	.8
	Náuseas, vómitos	5	2.0	2.8
	Náuseas, vómitos, vértigo	1	.4	3.2
	Vértigo	18	7.3	10.5
	Vértigo, vómitos	6	2.4	13.0
	Vértigo, zumbidos	69	27.9	40.9
	Vómitos	27	10.9	51.8
	Zumbidos	119	48.2	100.0
	Total	247	100.0	



Especificación de síntomas asociados

El estudio estadístico realizado para relacionar el sexo de los pacientes con los síntomas asociados no demostró ser significativo (Chi-cuadrado = 3,334 con p-valor = 0,068) por lo que estos síntomas no dependen del sexo (ver tabla 36).

Tabla 36: Asociación entre las variables sexo / síntomas asociados que manifestaron algunos pacientes.

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Síntomas asociados	No	196	276	472
	Si	122	129	251
Total		318	405	723

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,334 ^b	1	,068		
Corrección por continuidad	3,053	1	,081		
Razón de verosimilitud	3,326	1	,068		
Estadístico exacto de Fisher				,071	,040
Asociación lineal por lineal	3,329	1	,068		
N de casos válidos	723				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 110,40.

El estudio estadístico realizado para relacionar los síntomas asociados con los grupos de edad de los pacientes demostró ser significativo (Chi-cuadrado = 45,029 con p-valor \leq 0,001), con una relación positiva significativa (G = 0,372 con p-valor \leq 0,001) por lo que podemos decir que a mayor edad hay más síntomas asociados en los pacientes estudiados (ver tabla 37).

Tabla 37: Asociación entre las variables síntomas asociados / grupos de edad de los pacientes.

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Síntomas asociados	No	88	71	81	205	26	471
	Si	26	21	28	130	45	250
Total		114	92	109	335	71	721

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	45,029 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	44,451	4	,000
Asociación lineal por lineal	33,344	1	,000
N de casos válidos	721		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 24,62.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,372	,056	6,398	,000
N de casos válidos		721			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Cuando consideramos el sexo masculino y el sexo femenino en los diferentes grupos de edad observamos que existe una relación positiva significativa (Chi-cuadrado = 12,892 con p-valor = 0,012 y G = 0,226 con p-valor = 0,006 para el sexo masculino y Chi-cuadrado = 36,917 con p-valor \leq 0,001 y G = 0,533 con p-valor \leq 0,001 para el sexo femenino), lo que indica que a mayor edad, en ambos sexos, hay más síntomas asociados (ver tabla 38).

Tabla 38: Asociación entre las variables síntomas asociados / grupos de edad en los pacientes de sexo masculino (38a) y de sexo femenino (38b).

38.a: sexo masculino.

Tabla de contingencia Síntomas asociados * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Síntomas asociados	No	43	39	58	117	16	273
	Si	17	13	19	60	20	129
Total		60	52	77	177	36	402

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,892 ^a	4	,012
Razón de verosimilitud	12,338	4	,015
Asociación lineal por lineal	6,124	1	,013
N de casos válidos	402		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 11,55.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,226	,081	2,760	,006
N de casos válidos		402			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

38.b: sexo femenino.

Tabla de contingencia Síntomas asociados * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Síntomas asociados	No	45	32	23	86	10	196
	Si	9	8	9	70	25	121
Total		54	40	32	156	35	317

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	36,917 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	38,327	4	,000
Asociación lineal por lineal	32,702	1	,000
N de casos válidos	317		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 12,21.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,533	,074	6,605	,000
N de casos válidos	317			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

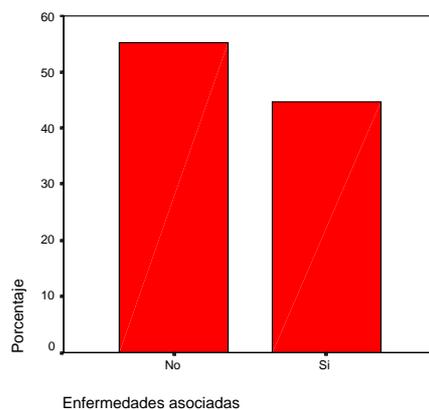
5.- ENFERMEDADES ASOCIADAS.

De los 725 pacientes estudiados, 324 (44,7%) presentaron alguna enfermedad asociada al cuadro de malaria aguda durante el período de tratamiento (ver tabla y gráfico 39).

Tabla y Gráfico 39: distribución de la incidencia de enfermedades asociadas que presentaron los pacientes.

Enfermedades asociadas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos No	401	55,3	55,3
Si	324	44,7	44,7
Total	725	100,0	100,0



Las enfermedades asociadas consideradas en este estudio han sido la anemia, la trombocitopenia, la hipoglucemia, las alteraciones del comportamiento y otras.

La anemia se manifestó en 150 de los pacientes, representando el 20,7% de los pacientes. La trombocitopenia se manifestó en 128 casos, representando el 17,7% de la muestra. La hipoglucemia se diagnosticó en 4 pacientes, representando el 0,6%. Las alteraciones del comportamiento se manifestaron en 32 casos, representando el 4,4% de los pacientes. Otras enfermedades asociadas (ver tabla 40) se manifestaron en 19 pacientes, representando el 2,6% de los casos estudiados.

Tabla 40: distribución de otras enfermedades asociadas

Enfermedades asociadas		Frecuencia
Válidos	ADPM	1
	Dermat.	1
	Dermatit	1
	Diabetes	1
	Encefal	1
	Epistaxis	1
	HIV	3
	HIVAbcessoHepát	1
	HIVBPN	1
	HIVictericia	1
	HTA	4
	HTAInsuficrenal	1
	Parótid	1
	Parotid.	1
	Total	19

El estudio estadístico realizado no demostró una relación significativa entre las enfermedades asociadas y el sexo de los pacientes (Chi-cuadrado = 0,026 con p-valor = 0,872) (ver tabla 41).

Tabla 41: Asociación entre las variables enfermedades asociadas / sexo de los pacientes.

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Enfermedades asociadas	No	177	223	400
	Si	141	182	323
Total		318	405	723

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,026 ^b	1	,872		
Corrección por continuidad ^a	,007	1	,932		
Razón de verosimilitud	,026	1	,872		
Estadístico exacto de Fisher				,880	,466
Asociación lineal por lineal	,026	1	,872		
N de casos válidos	723				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 142,07.

Sin embargo, cuando analizamos los diferentes grupos de edad de los pacientes respecto a las enfermedades asociadas (ver tabla 42) observamos una relación negativa significativa (Chi-cuadrado = 102,287 con p-valor \leq 0,001 y G = -0,468 con p-valor \leq 0,001), es decir, que a mayor edad los pacientes manifiestan menos enfermedades asociadas.

Tabla 42: Asociación entre las variables enfermedades asociadas / grupos de edad de los pacientes.

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Enfermedades asociadas	No	20	37	70	227	47	401
	Si	94	55	39	108	24	320
Total		114	92	109	335	71	721

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	102,287 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	106,313	4	,000
Asociación lineal por lineal	87,669	1	,000
N de casos válidos	721		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 31,51.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-,468	,048	-8,952	,000
N de casos válidos		721			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Cuando en el estudio consideramos independientemente el sexo masculino y el sexo femenino en cada grupo de edad observamos que en ambos casos existe también una relación negativa significativa (Chi-cuadrado = 47,274 con p-valor $\leq 0,001$ y $G = -0,394$ con p-valor $\leq 0,001$ para el sexo masculino y Chi-cuadrado = 57,947 con p-valor $\leq 0,001$ y $G = -0,556$ con p-valor $\leq 0,001$ para el sexo femenino), lo que indica que a mayor edad en ambos sexos hay menos enfermedades asociadas (ver tabla 43).

Tabla 43: Asociación entre las variables grupos de edad / enfermedades asociadas en el sexo masculino (43a) y en el sexo femenino (43b) de los pacientes.

43.a: sexo masculino.

Tabla de contingencia Enfermedades asociadas * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Enfermedades asociadas	No	11	23	51	115	23	223
	Si	49	29	26	62	13	179
Total		60	52	77	177	36	402

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	47,274 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	49,073	4	,000
Asociación lineal por lineal	36,255	1	,000
N de casos válidos	402		

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,03.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-,394	,068	-5,502	,000
N de casos válidos		402			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

43.b: sexo femenino.

Tabla de contingencia Enfermedades asociadas * Edad

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Enfermedades asociadas	No	9	14	19	111	24	177
	Si	45	26	13	45	11	140
Total		54	40	32	156	35	317

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	57,947 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	60,427	4	,000
Asociación lineal por lineal	52,833	1	,000
N de casos válidos	317		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,13.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,556	,068	-7,279	,000
N de casos válidos	317			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

6.1. RELACIÓN ENTRE LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL Y EL TRATAMIENTO ANTIMALÁRICO UTILIZADO.

En la tabla 44 (y en tabla 44.1 del anexo de resultados) se muestran los resultados de las pruebas estadísticas realizadas para relacionar estas dos variables.

Tabla 44: resumen del estudio estadístico de la relación entre las variables hipoacusia / tratamiento antimalárico utilizado en los pacientes.

Tratamiento	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	10,166	0,001	0,315	0,001
Artemisina y Quinino	0,309	0,578	0,105	0,558
Fansidar y Quinino	7,460	0,006	0,260	0,004
Artemisina y Fansidar	96,579	0,000	-0,859	0,000
Artemisina, Fansidar y Quinino	6,815	0,009	0,692	0,000
Otros	10,481	0,001	-0,411	0,007

Tratamiento	X ²	p-valor	G	p-valor
Artemisina	30,458	0,000	-0,831	0,001
Fansidar	5,455	0,020	-0,525	0,080
Otros	2,379	0,123	0,430	0,052

Se destaca que los pacientes que fueron tratados con Quinina, con Quinina asociada con Fansidar y con Quinina asociada con Artemisina y con Fansidar tienen una relación positiva ($G > 0$) significativa ($p \text{ valor} \leq 0,05$), lo que demuestra que estos tratamientos se relacionan con un mayor número de hipoacusias. Podemos también destacar que los pacientes tratados con Artemisina asociada con Fansidar tienen una relación negativa ($G = -0,859$ con $p\text{-valor} \leq 0,001$) lo que indica que estos pacientes presentaron menos hipoacusias.

Aunque en el estudio hay pocos casos de pacientes tratados con Artemisina (19) o con Fansidar (15), hemos observado una relación significativamente negativa para la Artemisina ($G = -0,831$ con $p\text{-valor} = 0,001$) y una relación también negativa pero no significativa para el tratamiento con Fansidar ($G = -0,525$ con $p\text{-valor} = 0,08$).

Los 29 pacientes tratados con Cloroquina y asociaciones de ésta, presentaron una relación positiva ($G = 0,430$) pero sin significación estadística ($p\text{-valor} = 0,052$).

Cuando hemos relacionado la presencia de hipoacusia neurosensorial determinada por el tratamiento utilizado según los sexos (ver tabla 45 y 45.1. del anexo de resultados) observamos que sólo existe relación con el tratamiento con Quinina (Chi-cuadrado = 5,802 con $p\text{-valor} = 0,016$) y la relación es negativa ($G = -0,425$ con $p\text{-valor} = 0,014$).

Tabla 45: resumen del estudio estadístico de la relación entre las variables hipoacusia / tratamiento antimalárico utilizado en los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino.

Tratamiento	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	5,802	0,016	-0,425	0,014
Fansidar y Quinino	2,657	0,103	-0,275	0,091
Artemisina y Quinino	0,898	0,343	0,341	0,379
Artemisina, Fansidar y Quinino	4,743	0,029	1,000	0,129
Artemisina y Fansidar	3,637	0,057	-0,529	0,055
Otros	0,002	0,965	0,029	0,055

Es decir, que los pacientes de sexo masculino que utilizaron como tratamiento la Quinina presentaron menos hipoacusias que los de sexo femenino. En la misma tabla podemos observar que el tratamiento con Artemisina, Fansidar y Quinina también fue significativo (Chi-cuadrado = 4,743 con p-valor = 0,029) y la relación positiva (G = 1) pero sin significación estadística ya que el número de pacientes con este tratamiento era pequeño.

Cuando hemos relacionado la presencia de hipoacusia neurosensorial determinada por el tratamiento utilizado según los grupos de edad (ver tabla 46 y 46.1. del anexo de resultados) observamos que sólo existe relación para el tratamiento con Quinina (Chi-cuadrado = 12,609 con p-valor = 0,013) y con Quinina y Fansidar (Chi-cuadrado = 8,158 con p-valor = 0,086), siendo la relación positiva significativa (G = 0,433 con p-valor ≤ 0,001 y G = 0,259 con p-valor = 0,028 respectivamente).

Tabla 46: resumen del estudio estadístico de la relación entre las variables hipoacusia / tratamiento antimalárico utilizado en los diferentes grupos de edad de los pacientes.

Tratamiento	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	12,609	0,013	0,433	0,000
Fansidar y Quinino	8,158	0,086	0,259	0,028

Es decir, que los pacientes pertenecientes a los grupos de edad mayores que utilizaron como tratamiento la Quinina y la Quinina y el Fansidar presentaron más hipoacusias.

Respecto al grado de hipoacusia que presentaron los pacientes tratados con los diferentes antimaláricos utilizados (ver tabla 47 y 47.1. del anexo de resultados) podemos observar

que los tratamientos con Artemisina, sola o asociada a Fansidar, mostraron una relación negativa significativa ($G = -1,000$ con $p\text{-valor} = 0,024$ y $G = -0,609$ con $p\text{-valor} = 0,011$, respectivamente), lo que nos indica que los pacientes que tomaron estos fármacos tuvieron un grado menor de hipoacusia neurosensorial. En cambio, los pacientes que utilizaron como tratamiento la Cloroquina, aislada o en combinación con otros antimaláricos, presentaron una relación positiva significativa ($G = 0,512$ con $p\text{-valor} = 0,006$), es decir, que el grado de hipoacusia fue superior.

Tabla 47: estudio estadístico entre las variables grado de hipoacusia / tratamiento antimalárico utilizado por los pacientes.

Tratamiento	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	3,026	0,388	0,097	0,187
Fansidar y Quinino	3,209	0,360	-0,103	0,152
Artemisina y Quinino	2,034	0,565	-0,144	0,293
Artemisina, Fansidar y Quinino	8,328	0,040	0,045	0,718
Artemisina y Fansidar	5,220	0,156	-0,609	0,011
Artemisina	5,480	0,140	-1,000	0,024
Fansidar	25,390	0,000	0,197	0,578
Otros	19,875	0,000	0,512	0,006

El estudio estadístico para determinar si el sexo se relaciona con el grado de hipoacusia y con el tratamiento utilizado (ver tabla 48 y 48.1 del anexo de resultados) demostró que tan sólo la Quinina era significativa (Chi-cuadrado = 19,227 con $p\text{-valor} \leq 0,001$), con una relación negativa significativa ($G = -0,249$ con $p\text{-valor} = 0,026$). Esto indica que el tratamiento con Quinina utilizado en los pacientes de sexo masculino determina un menor grado de hipoacusia que en el sexo femenino.

Tabla 48: resumen del estudio estadístico entre las variables grado de hipoacusia / tratamiento utilizado en los pacientes de sexo masculino y femenino.

Tratamiento	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	19,227	0,000	-0,249	0,026
Fansidar y Quinino	4,558	0,207	-0,122	0,287
Artemisina, Fansidar y Quinino	1,858	0,395	-0,425	0,172
Artemisina y Fansidar	2,359	0,125	0,778	0,173

El estudio estadístico para determinar si los grupos de edad establecidos se relacionan con el grado de hipoacusia y con el tratamiento utilizado (ver tabla 49 y 49.1. del anexo de resultados) demostró que tan sólo la Quinina y la asociación de Quinina con Fansidar era significativa (Chi-cuadrado = 82,834 con p-valor \leq 0,001 y Chi-cuadrado = 66,377 con p-valor \leq 0,001 respectivamente), con una relación positiva significativa (G = 0,649 con p-valor \leq 0,001 y G = 0,479 con p-valor \leq 0,001 respectivamente). Esto indica que el tratamiento con Quinina y con Quinina asociada a Fansidar determina un mayor grado de hipoacusia en los grupos de mayor edad.

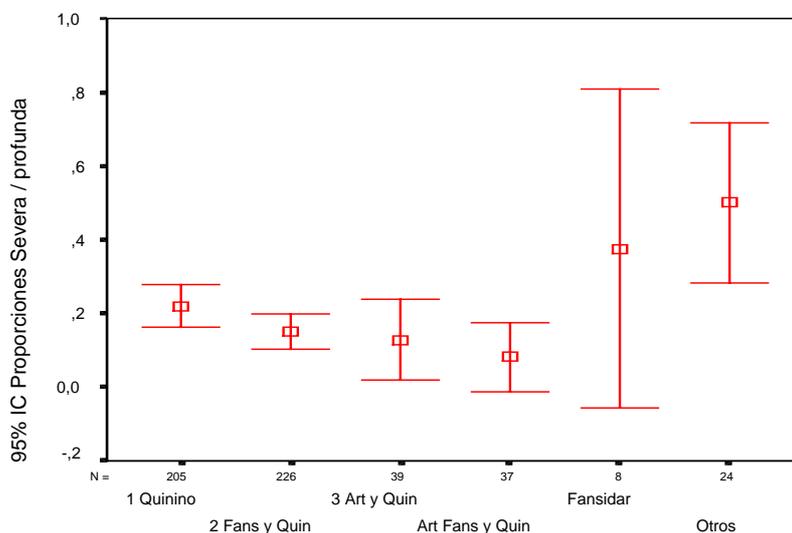
Tabla 49: resumen del estudio estadístico entre las variables grado de hipoacusia / tratamientos utilizados en los diferentes grupos de edad de los pacientes.

Tratamiento	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	82,834	0,000	0,649	0,000
Fansidar y Quinino	66,377	0,000	0,479	0,000

Para poder establecer cuál o cuáles de los tratamientos utilizados determinaba un mayor grado de hipoacusia neurosensorial, hemos calculado las proporciones de pacientes que presentaron un grado de hipoacusia severa o profunda mediante intervalos a un 95% de confianza (ver tabla y gráfico 50).

Tabla y Gráfico 50: estudio estadístico de las proporciones de pacientes con hipoacusia severa o profunda respecto al tratamiento utilizado.

QUININA: I.C. al 95% para la proporción: [0.165, 0.283]
 ARTEMISINA + QUININA: I.C. al 95% para la proporción: [0.043, 0.274]
 FANSIDAR + QUININA: I.C. al 95% para la proporción: [0.107, 0.204]
 ARTEMISINA + FANSIDAR: I.C. al 95% para la proporción: [0, 0.228]
 ARTEMISINA + QUININA + FANSIDAR: I.C. al 95% para la proporción: [0.017, 0.219]
 ARTEMISINA: I.C. al 95% para la proporción: [0, 0.435]
 FANSIDAR: I.C. al 95% para la proporción: [0.085, 0.755]
 OTROS (tratamientos con Cloroquina): I.C. al 95% para la proporción: **[0.291, 0.709]**



El estudio nos permite observar que los pacientes tratados con Cloroquina, ya sea aislada o en combinación con otros antimaláricos, presentan una mayor proporción de hipoacusias severas o profundas ya que el mínimo del intervalo es mayor que el máximo de los otros intervalos (excepto para los tratamientos con Artemisina y con Fansidar, debido al escaso número de pacientes).

Hay que destacar que la mayor parte de los pacientes cuyas madres fueron tratadas durante el embarazo y que presentaban una hipoacusia neurosensorial profunda e irreversible habían tomado Cloroquina o Cloroquina asociada a Quinina (ver tabla 51).

Tabla 51: distribución de los tratamientos utilizados por las madres durante el embarazo y de los grados de hipoacusia que presentaron los pacientes.

Recuento		Grado de hipoacúsia neurosensorial			Total
		Moderada	Severa	Profunda	
Tratamientos	Fansidar y Quinino	2	2	0	4
	Quinino y Cloroquina	0	0	2	2
	Cloroquina	0	0	4	4
Total		2	2	6	10

Recuento		Irreversible		Total
		No	Si	
Tratamientos	Fansidar y Quinino	3	1	4
	Quinino y Cloroquina	0	2	2
	Cloroquina	0	4	4
Total		3	7	10

La relación entre las diferentes dosis de los antimaláricos utilizados y el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial no se pudo calcular mediante el estadístico Chi-cuadrado debido a la dispersión de los valores obtenidos (ver tabla 52.1. del anexo de resultados).

La relación entre los casos de hipoacusia irreversible (43 pacientes) y el tratamiento utilizado demostró que el grupo de pacientes que tomaron Cloroquina, sea aislada o en combinación con otros de los antimaláricos, presentaron una relación positiva significativa ($G = 0,842$, con p-valor de 0,002) (ver tabla 53 y 53.1. del anexo de resultados).

Tabla 53: resumen del estudio estadístico entre las variables hipoacusia irreversible / tratamiento utilizado por los pacientes.

Tratamiento	X ²	p-valor	G	p-valor
Quinino	0,510	0,475	0,114	0,486
Fansidar y Quinino	2,915	0,088	-0,288	0,072
Artemisina y Quinino	3,451	0,063	-1,000	0,000
Artemisina, Fansidar y Quinino	3,261	0,071	-1,000	0,000
Artemisina y Fansidar	0,020	0,889	-0,073	0,882
Artemisina	0,416	0,519	-1,000	0,031

Fansidar	0,276	0,599	0,273	0,676
Otros	46,663	0,000	0,842	0,002

Es decir, que el tratamiento con Cloroquina determinó un mayor número de casos de hipoacusias irreversibles. En contraposición, los pacientes que utilizaron como tratamiento la Artemisina, la asociación de Quinina y de Artemisina, y la asociación de Artemisina, de Fansidar y de Quinina, presentaron una relación negativa significativa, es decir, que con estas combinaciones farmacológicas hay menos casos de hipoacusias irreversibles. Cabe destacar también que el tratamiento con Quinina no mostró una relación significativa respecto al diagnóstico de hipoacusia irreversible.

6.2. RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO ANTIMALÁRICO UTILIZADO Y LOS SÍNTOMAS ASOCIADOS QUE PRESENTARON ALGUNOS PACIENTES.

En la tabla 54 y 54.1. del anexo de resultados se muestra la distribución de la incidencia de síntomas asociados que presentaron los pacientes según el tratamiento antimalárico utilizado, así como los resultados de las pruebas estadísticas realizadas para relacionar estas dos variables.

Tabla 54: distribución y estudio estadístico de los pacientes que presentaron síntomas asociados según el tratamiento antimalárico utilizado.

	Náuseas	Vómitos	Vértigo	Zumbidos	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	4 / 241	22 / 223	41 / 204	73 / 172	245
Fansidar, Quinino	4 / 269	17 / 256	37 / 236	70 / 203	273
Artemisina, Quinino	0 / 48	0 / 48	7 / 41	18 / 30	48
Artemisina, Fansidar, Quinino	0 / 39	0 / 39	1 / 38	8 / 31	39
Artemisina, Fansidar	0 / 57	0 / 57	0 / 57	1 / 56	57
Artemisina	0 / 19	0 / 19	1 / 18	1 / 18	19
Fansidar	0 / 15	0 / 15	2 / 13	4 / 11	15
Otros	0 / 29	0 / 29	5 / 24	13 / 16	29

NÁUSEAS	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	0,950	0,330	0,328	0,380
Fansidar, Quinino	0,525	0,469	0,250	0,495
Artemisina, Quinino	0,574	0,449	-1,000	0,008
Artemisina, Fansidar, Quinino	0,460	0,498	-1,000	0,009
Artemisina, Fansidar	0,690	0,406	-1,000	0,007
Artemisina	0,218	0,641	-1,000	0,016
Fansidar	0,171	0,679	-1,000	0,020
Otros	0,337	0,562	-1,000	0,000

VÓMITOS	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	9,424	0,002	0,458	0,007
Fansidar, Quinino	0,618	0,432	0,130	0,445
Artemisina, Quinino	2,922	0,087	-1,000	0,000
Artemisina, Fansidar, Quinino	2,343	0,126	-1,000	0,000
Artemisina, Fansidar	3,517	0,061	-1,000	0,000
Artemisina	1,109	0,292	-1,000	0,000
Fansidar	0,871	0,351	-1,000	0,001
Otros	0,004	0,948	0,019	0,948

VÉRTIGOS	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	4,659	0,031	0,236	0,041
Fansidar, Quinino	0,134	0,714	0,041	0,716
Artemisina, Quinino	0,119	0,730	0,073	0,742
Artemisina, Fansidar, Quinino	3,952	0,047	-0,713	0,001
Artemisina, Fansidar	9,216	0,002	-1,000	0,000
Artemisina	1,026	0,311	-0,464	0,155
Fansidar	0,002	0,966	0,016	0,966
Otros	5,616	0,018	0,415	0,049

ZUMBIDOS	X2	p-valor	G	p-valor
Quinino	2,878	0,090	0,148	0,097
Fansidar, Quinino	0,019	0,890	-0,012	0,890
Artemisina, Quinino	3,582	0,058	0,283	0,092
Artemisina, Fansidar, Quinino	0,630	0,427	-0,159	0,395
Artemisina, Fansidar	18,485	0,000	-0,912	0,000
Artemisina	4,339	0,037	-0,733	0,003
Fansidar	0,004	0,948	0,019	0,948
Otros	5,616	0,018	0,415	0,049

Destacamos que de los 273 pacientes que fueron tratados con la asociación Quinina y Fansidar, 70 manifestaron zumbidos, 37 vértigos, 17 vómitos y 4 náuseas. Sin embargo,

ninguno de estos síntomas permitió establecer una relación significativa (p -valor $\leq 0,05$) respecto a este tratamiento.

De los 245 pacientes que fueron tratados con Quinina, 73 manifestaron zumbidos, 41 vértigos, 22 vómitos y 4 náuseas. Sin embargo, sólo los vómitos y los vértigos presentaron una relación positiva significativa para este tratamiento.

Respecto al tratamiento con Cloroquina, sola o combinada con otros fármacos antimaláricos, utilizado en 29 pacientes, destacamos que en 13 se manifestaron zumbidos y en 5 vértigos, con una relación positiva significativa para ambos síntomas asociados.

Los tratamientos realizados con Artemisina, sola o asociada a Quinina y/o a Fansidar, así como con Fansidar, mostraron una relación negativa significativa para las náuseas y para los vómitos. En cambio, para los vértigos se observó una relación negativa significativa en los tratamientos con Artemisina y Fansidar, y con Artemisina, Fansidar y Quinina. También hemos observado una relación negativa significativa en los tratamientos con Artemisina y Artemisina asociada a Fansidar respecto a los zumbidos.

El estudio estadístico realizado para relacionar el sexo con los tratamientos y con los síntomas asociados (ver tabla 55 y 55.1. del anexo de resultados) nos permitió observar que sólo los zumbidos eran significativos respecto a los tratamientos con Quinina (Chi-cuadrado = 6,338 con p -valor = 0,012) y con Artemisina, Fansidar y Quinina (Chi-cuadrado = 9,243 con p -valor = 0,002). En ambos casos existe una relación negativa significativa ($G = -0,341$ con p -valor = 0,011 y $G = -0,852$ con p -valor = 0,009 respectivamente) lo que indica que los pacientes de sexo femenino que utilizaron estos tratamientos presentaron más síntomas asociados de zumbidos que los de sexo masculino.

Tabla 55: distribución y resumen del estudio estadístico de la incidencia de síntomas asociados respecto al tratamiento antimalárico utilizado en los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino.

Hombres	Náuseas	Vómitos	Vértigo	Zumbidos	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	3 / 124	14 / 113	17 / 110	29 / 98	127
Fansidar, Quinino	3 / 154	10 / 147	22 / 135	37 / 120	157
Artemisina, Fansidar	0 / 31	0 / 31	0 / 31	1 / 30	31
Artemisina, Fansidar y Quinino	0 / 27	0 / 27	0 / 27	2 / 25	27

Mujeres	Náuseas	Vómitos	Vértigo	Zumbidos	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	1 / 116	8 / 109	24 / 93	44 / 73	117
Fansidar, Quinino	1 / 114	7 / 168	15 / 100	33 / 82	115
Artemisina, Fansidar	0 / 26	0 / 26	0 / 26	0 / 26	26
Artemisina, Fansidar y Quinino	0 / 12	0 / 12	1 / 12	6 / 6	12

Tratamiento con Quinina

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	73	44	117
	Hombre	98	29	127
Total		171	73	244

X² = 6,338	p-valor = 0,012	G = -0,341	p-valor = 0,011
------------------------------	------------------------	-------------------	------------------------

Tratamiento con Artemisina, Fansidar y Quinina

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	6	6	12
	Hombre	25	2	27
Total		31	8	39

X² = 9,243	p-valor = 0,002	G = -0,852	p-valor = 0,009
------------------------------	------------------------	-------------------	------------------------

El estudio estadístico realizado para relacionar los grupos de edad de los pacientes con los tratamientos y con los síntomas asociados nos permitió observar que los vómitos, los vértigos y los zumbidos eran significativos respecto a los tratamientos con Quinina y con la asociación Quinina y Fansidar (ver tabla 56 y 56.1. del anexo de resultados).

Tabla 56: distribución por grupos de edad de la incidencia de síntomas asociados que manifestaron los pacientes tratados con Quinina y con Quinina y Fansidar.

0 – 4 años	Náuseas	Vómitos	Vértigo	Zumbidos	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	3 / 59	15 / 47	2 / 60	0 / 62	62
Fansidar, Quinino	2 / 45	8 / 39	1 / 46	0 / 47	47

4 – 8 años	Náuseas	Vómitos	Vértigo	Zumbidos	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	1 / 46	7 / 40	2 / 45	7 / 8	15
Fansidar, Quinino	1 / 34	6 / 29	5 / 30	3 / 32	35

8 – 15 años	Náuseas	Vómitos	Vértigo	Zumbidos	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	0 / 15	0 / 15	5 / 10	1 / 46	47
Fansidar, Quinino	1 / 43	2 / 42	8 / 36	11 / 33	44

15 – 45 años	Náuseas	Vómitos	Vértigo	Zumbidos	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	0 / 93	0 / 93	19 / 74	45 / 48	93
Fansidar, Quinino	0 / 121	0 / 121	16 / 105	42 / 79	121

> 45 años	Náuseas	Vómitos	Vértigo	Zumbidos	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	0 / 25	0 / 25	13 / 12	20 / 5	25
Fansidar, Quinino	0 / 25	0 / 25	7 / 18	14 / 11	25

Respecto al tratamiento con Quinina, los vómitos mostraron una relación negativa (Chi-cuadrado = 32,326 con p-valor $\leq 0,001$ y G = -0,829 con p-valor $\leq 0,001$), lo que indica que se manifiestan más vómitos cuánto menores son los pacientes, mientras que la relación es positiva para los vértigos (Chi-cuadrado = 39,169 con p-valor $\leq 0,001$ y G = 0,647 con p-valor $\leq 0,001$) y para los zumbidos (Chi-cuadrado = 90,390 con p-valor $\leq 0,001$ y G = 0,868 con p-valor $\leq 0,001$), lo que indica que a mayor edad existen más síntomas de vértigos y zumbidos (ver tabla 56.1. del anexo de resultados).

Respecto al tratamiento con Quinina y Fansidar los vómitos también mostraron una relación negativa (Chi-cuadrado = 27,816 con p-valor $\leq 0,001$ y G = -0,790 con p-valor \leq

0,001), lo que indica que se manifiestan más vómitos cuánto menores son los pacientes, mientras que la relación es positiva para los vértigos (Chi-cuadrado = 10,489 con p-valor = 0,033 y G = 0,296 con p-valor = 0,019) y para los zumbidos (Chi-cuadrado = 38,776 con p-valor \leq 0,001 y G = 0,643 con p-valor \leq 0,001), lo que indica que a mayor edad existen más síntomas de vértigos y zumbidos (ver tabla 56.1. del anexo de resultados).

6.3. RELACIÓN ENTRE LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS QUE PRESENTARON ALGUNOS PACIENTES.

En la tabla 57 se muestran los resultados de las pruebas estadísticas realizadas para relacionar estas dos variables.

Destacamos que 270 de los 565 pacientes con hipoacusia manifestaron enfermedades asociadas (Chi-cuadrado = 10,491 con p-valor = 0,001) existiendo una relación positiva significativa entre ambos parámetros (G = 0,293 con p-valor = 0,001).

Tabla 57: Asociación entre las variables hipoacusia / enfermedades asociadas.

		Hipoacusia		Total
		Sin hipoacusia	Hipoacusia	
Enfermedades asociadas	No	106	295	401
	Si	53	270	323
Total		159	565	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,491 ^b	1	,001		
Corrección por continuidad	9,915	1	,002		
Razón de verosimilitud	10,696	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	10,477	1	,001		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 70,94.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,293	,086	3,323	,001
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Sin embargo, cuando analizamos el grado de hipoacusia neurosensorial que presentaron los pacientes respecto a las enfermedades asociadas, la relación no es significativa (p-valor = 0,206) (ver tabla 58).

Tabla 58: Asociación entre las variables grado de hipoacusia / incidencia de enfermedades asociadas.

Recuento		Grado de hipoacusia neurosensorial				Total
		Ligera	Moderada	Severa	Profunda	
Enfermedades asociadas	No	126	105	46	11	288
	Si	141	83	34	11	269
Total		267	188	80	22	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,574 ^a	3	,206
Razón de verosimilitud	4,582	3	,205
Asociación lineal por lineal	2,550	1	,110
N de casos válidos	557		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 10,62.

El estudio estadístico realizado para cada una de las enfermedades asociadas (anemia, trombocitopenia, hipoglucemia, alteraciones del comportamiento y otras) nos demuestra significación estadística para la anemia (Chi-cuadrado = 26,472 con p-valor $\leq 0,001$) con una relación negativa significativa ($G = -0,418$ con p-valor $\leq 0,001$) y para “otras” (Chi-cuadrado = 14,462 con p-valor = 0,002) con una relación positiva (ver tabla 59 y tabla 59.1. del anexo de resultados).

Tabla 59: Asociación entre las variables grado de hipoacusia / incidencia de anemia (59.a) y de “otras enfermedades asociadas” (59.b) en los pacientes.

59.a: para anemia.

Tabla de contingencia

Recuento		Grado de hipoacusia neurosensorial				Total
		Ligera	Moderada	Severa	Profunda	
Enfermedades:	No	184	164	69	19	436
Anemia	Si	83	24	11	3	121
Total		267	188	80	22	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	26,472 ^a	3	,000
Razón de verosimilitud	26,897	3	,000
Asociación lineal por lineal	17,988	1	,000
N de casos válidos	557		

a. 1 casillas (12,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 4,78.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma N de casos válidos	-,420 557	,083	-4,887	,000

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

59.b: para “otras enfermedades asociadas”.

Tabla de contingencia

Recuento		Grado de hipoacusia neurosensorial				Total
		Ligera	Moderada	Severa	Profunda	
Enfermedades:	No	262	185	75	19	541
Otras	Si	5	3	5	3	16
Total		267	188	80	22	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,462 ^a	3	,002
Razón de verosimilitud	9,740	3	,021
Asociación lineal por lineal	9,177	1	,002
N de casos válidos	557		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,63.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,443	,182	1,903	,057
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Es decir, que los pacientes que presentaron anemia tenían un menor grado de hipoacusia neurosensorial.

6.4. RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO ANTIMALÁRICO UTILIZADO Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS QUE PRESENTARON ALGUNOS PACIENTES.

En la tabla 60 (y 60.1 del anexo de resultados) se muestran los resultados de las pruebas estadísticas realizadas para relacionar estas dos variables.

Tabla 60: Distribución de la incidencia de enfermedades asociadas que manifestaron los pacientes en relación al tratamiento utilizado.

	Anemia	Trombocit.	Hipogluc.	Alteraciones comp.	Otras	Total
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	
Quinino	80 / 165	35 / 210	2 / 243	14 / 231	6 / 239	245
Fansidar, Quinino	65 / 208	63 / 210	1 / 272	13 / 260	5 / 268	273
Artemis, Quinino	2 / 46	10 / 38	0 / 48	4 / 44	2 / 46	48
Arte, Fans, Quin	1 / 38	8 / 31	1 / 38	1 / 38	0 / 39	39
Artemis, Fansidar	1 / 56	7 / 50	0 / 57	0 / 57	0 / 57	57
Artemisina	1 / 18	2 / 17	0 / 19	0 / 19	1 / 18	19
Fansidar	0 / 15	2 / 13	0 / 15	0 / 15	4 / 11	15
Otros	0 / 29	1 / 28	0 / 29	0 / 29	1 / 28	29

Respecto a la anemia se observan relaciones significativas con los tratamientos con Quinina (Chi-cuadrado = 32,277 con p-valor $\leq 0,001$ y G = 0,479 con p-valor $\leq 0,001$), con Artemisina y Quinina (Chi-cuadrado = 8,552 con p-valor = 0,001 y G = -0,731 con p-valor $\leq 0,001$), con Artemisina, Fansidar y Quinina (Chi-cuadrado = 8,252 con p-valor = 0,001 y

G = -0,827 con p-valor \leq 0,001), con Artemisina y Fansidar (Chi-cuadrado = 13,517 con p-valor \leq 0,001 y G = -0,883 con p-valor \leq 0,001), con Fansidar (Chi-cuadrado = 3,996 con p-valor = 0,030 y G = -1,000 con p-valor \leq 0,001) y con otros tratamientos, que incluyen la Cloroquina (Chi-cuadrado = 7,880 con p-valor = 0,001 y G = -1,000 con p-valor \leq 0,001). Respecto a la trombocitopenia, existe relación significativa con el tratamiento con Fansidar y Quinina (Chi-cuadrado = 8,854 con p-valor = 0,002 y G = 0,282 con p-valor = 0,004). Otras enfermedades tiene relación con el tratamiento con Fansidar (Chi-cuadrado = 34,704 con p-valor \leq 0,001 y G = 0,888 con p-valor = 0,058).

Sin embargo, cuando hemos relacionado las diferentes enfermedades asociadas con el tratamiento y el sexo de los pacientes, no se han establecido relaciones significativas (ver tabla 61 y 61.1. del anexo de resultados).

Tabla 61: distribución de la incidencia de enfermedades asociadas que presentaron los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino según los tratamientos utilizados

Hombres	Anemia	Trombocitopenia	Hipoglucemia	Alt. comp.	Otros	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	45 / 82	16 / 111	0 / 127	4 / 123	4 / 123	127
Fansidar, Quinino	32 / 125	40 / 117	1 / 156	7 / 150	2 / 155	157
Artemisina, Fansidar	1 / 30	4 / 27	0 / 31	0 / 31	0 / 31	31

Mujeres	Anemia	Trombocitopenia	Hipoglucemia	Alt. comp.	Otros	
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Total
Quinino	35 / 82	19 / 98	2 / 115	10 / 107	2 / 115	117
Fansidar, Quinino	33 / 82	22 / 93	0 / 115	6 / 109	3 / 112	115
Artemisina, Fansidar	0 / 26	3 / 23	0 / 26	0 / 26	0 / 26	26

El estudio estadístico realizado para relacionar los grupos de edad de los pacientes con los tratamientos y con las enfermedades asociadas (ver tabla 62 y 62.1. del anexo de resultados) nos permitió observar que la anemia era significativa para los tratamientos con Quinina y con Quinina asociada a Fansidar, mientras que las alteraciones del comportamiento fueron significativas para el tratamiento con Quinina.

Tabla 62: distribución de la incidencia de enfermedades asociadas que se manifestaron en los diferentes grupos de edad de los pacientes tratados con Quinina y con Quinina y Fansidar.

0 – 4 años	Anemia	Trombocit.	Hipoglucemia	Alteraciones comp.	Otros	Total
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	
Quinino	38 / 24	8 / 54	0 / 62	0 / 62	1 / 61	62
Fansidar, Quinino	31 / 16	7 / 40	0 / 47	4 / 43	1 / 46	47

4 – 8 años	Anemia	Trombocit.	Hipoglucemia	Alteraciones comp.	Otros	Total
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	
Quinino	21 / 26	7 / 40	0 / 47	1 / 46	1 / 46	47
Fansidar, Quinino	18 / 17	4 / 31	0 / 35	1 / 34	1 / 34	35

8 - 15 años	Anemia	Trombocit.	Hipoglucemia	Alteraciones comp.	Otros	Total
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	
Quinino	3 / 12	2 / 13	0 / 15	3 / 12	0 / 15	15
Fansidar, Quinino	7 / 37	12 / 32	0 / 44	3 / 41	0 / 44	44

15 - 45 años	Anemia	Trombocit.	Hipoglucemia	Alteraciones comp.	Otros	Total
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	
Quinino	11 / 82	16 / 77	2 / 91	10 / 83	1 / 92	93
Fansidar, Quinino	8 / 113	34 / 87	1 / 120	4 / 117	0 / 121	121

> 45 años	Anemia	Trombocit.	Hipoglucemia	Alteraciones comp.	Otros	Total
	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	
Quinino	5 / 20	1 / 24	0 / 25	0 / 25	3 / 22	25
Fansidar, Quinino	0 / 25	6 / 19	0 / 25	1 / 24	3 / 22	25

La anemia presentó una relación negativa significativa para el tratamiento con Quinina (Chi-cuadrado = 47,768 con p-valor $\leq 0,001$ y G = -0,601 con p-valor $\leq 0,001$) y para el tratamiento con Quinina y Fansidar (Chi-cuadrado = 90,522 con p-valor $\leq 0,001$ y G = -0,810 con p-valor $\leq 0,001$), lo que indica que con estos tratamientos, los pacientes de menor edad tienen más cuadros de anemia. Respecto a las alteraciones del comportamiento, el tratamiento con Quinina presentó una relación positiva (Chi-cuadrado = 16,267 con p-valor = 0,003 y G = 0,391 con p-valor = 0,007), lo que indica que con este tratamiento, los

pacientes de mayor edad tienen más alteraciones del comportamiento (ver tabla 62.1. del anexo de resultados).

6.5. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Para analizar cuál o cuáles de las variables estudiadas afecta a la probabilidad de padecer una hipoacusia irreversible, hemos realizado un modelo de regresión logística (ver tabla 63 y 63.1. del anexo de resultados).

Tabla 63: resumen del modelo de regresión logística

Analysis of Parameter Estimates

Parameter		Estimate	Est_trans	Standard Error	Chi - Square	Pr > Chi Sq
Intercept		-3. 2627		1. 3230	6. 08	0. 0137
SEXO	0	-0. 6585	0. 04276	0. 3577	3. 39	0. 0656
SEXO	1	0. 0000	0. 08604	0. 0000	.	.
FANSI DAR	0	0. 7013	0. 08807	0. 3602	3. 79	0. 0515
FANSI DAR	1	0. 0000	0. 04182	0. 0000	.	.
ARTEMI SI NA	0	2. 7157	0. 28470	1. 0554	6. 62	0. 0101
ARTEMI SI NA	1	0. 0000	0. 01488	0. 0000	.	.
CLOROQUI NA	0	-2. 3562	0. 01786	0. 5990	15. 48	<. 0001
CLOROQUI NA	1	0. 0000	0. 22722	0. 0000	.	.
QUI NI NO	0	0. 3936	0. 07457	0. 6626	0. 35	0. 5525
QUI NI NO	1	0. 0000	0. 04912	0. 0000	.	.

En el modelo se destaca que las variables Artemisina y Cloroquina son significativas (Chi-cuadrado = 6,62 con p-valor = 0,0101 y Chi-cuadrado = 15,48 con p-valor \leq 0,001, respectivamente), mientras que las variables Sexo y Fansidar están en el límite de la significación. La variable Quinina no es significativa (Chi-cuadrado = 0,35 con p-valor = 0,5525).

De este modelo de regresión logística se desprende que la probabilidad de que un paciente tratado con los antimaláricos establecidos en los protocolos vigentes presente una hipoacusia irreversible es mayor si es de sexo masculino y ha sido tratado con Cloroquina mientras que la probabilidad es menor si los pacientes han sido tratados con Fansidar o con Artemisina.

ANEXO DE RESULTADOS

ANEXO DE RESULTADOS.

Tabla 22.1.: Distribución por grupos de edad del grado de hipoacusia que presentaron los pacientes cuyas madres habían sido tratadas con antimaláricos durante el embarazo.

Recuento

		Grado de hipoacusia neurosensorial			Total
		Moderada	Severa	Profunda	
Edad	1,5	0	0	1	1
	1,8	0	0	1	1
	2,0	2	1	3	6
	2,5	0	0	1	1
	4,0	0	1	0	1
	4,5	1	0	0	1
	12,0	0	0	1	1
Total		3	2	7	12

Recuento

		Irreversible		Total
		No	Si	
Edad	1,5	0	1	1
	1,8	0	1	1
	2,0	3	3	6
	2,5	0	1	1
	4,0	0	1	1
	4,5	1	0	1
	12,0	0	1	1
Total		4	8	12

Tabla 44.1.: estudio estadístico de la incidencia de hipoacusia neurosensorial después del tratamiento con antimaláricos.

Tabla de contingencia

Recuento

		Tratamiento: Quinina (sólo)		Total
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	122	37	159
	Hipoacusia	357	208	565
Total		479	245	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,166 ^b	1	,001		
Corrección p _r por continuidad	9,570	1	,002		
Razón de verosimilitud	10,656	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	10,152	1	,001		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 53,81.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,315	,093	3,406	,001
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento

		Tratamiento: Artemisina y Quinino		Total
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	150	9	159
	Hipoacusia	526	39	565
Total		676	48	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,309 ^b	1	,578		
Corrección p _r por continuidad	,141	1	,707		
Razón de verosimilitud	,320	1	,571		
Estadístico exacto de Fisher				,719	,363
Asociación lineal por lineal	,309	1	,578		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,54.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,105	,188	,586	,558
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	114	45	159
	Hipoacusia	338	227	565
Total		452	272	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,460 ^b	1	,006		
Corrección por continuidad	6,963	1	,008		
Razón de verosimilitud	7,688	1	,006		
Estadístico exacto de Fisher				,007	,004
Asociación lineal por lineal	7,450	1	,006		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 59,73.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,260	,091	2,849	,004
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento Artemisina y Fansidar		Total
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	117	42	159
	Hipoacusia	550	15	565
Total		667	57	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	96,579 ^b	1	,000		
Corrección p _{gr} continuidad	93,331	1	,000		
Razón de verosimilitud	77,088	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	96,446	1	,000		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,52.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,859	,042	-6,325	,000
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento		Total
		Artemisina, Fansidar Quinino		
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	157	2	159
	Hipoacusia	528	37	565
Total		685	39	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,815 ^b	1	,009		
Corrección p _{gr} continuidad	5,817	1	,016		
Razón de verosimilitud	8,999	1	,003		
Estadístico exacto de Fisher				,008	,004
Asociación lineal por lineal	6,806	1	,009		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,56.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,692	,190	3,803	,000
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Otros		Total
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	135	24	159
	Hipoacusia	526	39	565
Total		661	63	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,481 ^b	1	,001		
Corrección por continuidad	9,475	1	,002		
Razón de verosimilitud	9,301	1	,002		
Estadístico exacto de Fisher				,002	,002
Asociación lineal por lineal	10,466	1	,001		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,84.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,411	,115	-2,676	,007
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Artemisina		Total
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	145	14	159
	Hipoacusia	560	5	565
Total		705	19	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	30,458 ^b	1	,000		
Corrección por continuidad	27,437	1	,000		
Razón de verosimilitud	23,836	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	30,416	1	,000		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,17.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,831	,082	-3,420	,001
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Fansidar		Total
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	152	7	159
	Hipoacusia	557	8	565
Total		709	15	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,455 ^b	1	,020		
Corrección por continuidad	4,082	1	,043		
Razón de verosimilitud	4,576	1	,032		
Estadístico exacto de Fisher				,028	,028
Asociación lineal por lineal	5,447	1	,020		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,29.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,525	,190	-1,749	,080
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Otros		Total
		No	Si	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	156	3	159
	Hipoacusia	539	26	565
Total		695	29	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,379 ^b	1	,123		
Corrección por continuidad	1,725	1	,189		
Razón de verosimilitud	2,794	1	,095		
Estadístico exacto de Fisher				,168	,088
Asociación lineal por lineal	2,375	1	,123		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,37.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,430	,251	1,939	,052
N de casos válidos	724			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 45.1.: estudio estadístico de la incidencia de hipoacusia neurosensorial después del tratamiento con antimaláricos en los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino.

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Tratamientos utilizados	Quinino	117	127	244
	Fansidar y Quinino	115	157	272
	Artemisina y Quinino	15	33	48
	Artemisina, Fansidar y Quinino	12	27	39
	Artemisina y Fansidar	26	31	57
	Artemisina	7	12	19
	Fansidar	7	8	15
	Cloroquina	5	3	8
	Cloroquina y Quinino	7	3	10
	Cloroquina y Fansidar	3	3	6
	Artemisina, Cloroquina y Fansidar	3	1	4
	Artemisina, Cloroquina y Quinino	1	0	1
	Total		318	405

Tratamiento: Quinino

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	11	26	37
	Hipoacusia	106	101	207
Total		117	127	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,802 ^b	1	,016		
Corrección por continuidad ^a	4,973	1	,026		
Razón de verosimilitud	5,971	1	,015		
Estadístico exacto de Fisher				,020	,012
Asociación lineal por lineal	5,778	1	,016		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17,74.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-,425	,158	-2,469	,014
N de casos válidos		244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Quinino

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	4	5	9
	Hipoacusia	11	28	39
Total		15	33	48

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,898 ^b	1	,343		
Corrección por continuidad	,301	1	,583		
Razón de verosimilitud	,858	1	,354		
Estadístico exacto de Fisher				,432	,285
Asociación lineal por lineal	,879	1	,349		
N de casos válidos	48				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,81.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,341	,335	,880	,379
N de casos válidos		48			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	14	31	45
	Hipoacusia	100	126	226
Total		114	157	271

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,657 ^b	1	,103		
Corrección por continuidad	2,146	1	,143		
Razón de verosimilitud	2,730	1	,098		
Estadístico exacto de Fisher				,136	,070
Asociación lineal por lineal	2,648	1	,104		
N de casos válidos	271				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 18,93.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,275	,161	-1,688	,091
N de casos válidos	271			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	16	26	42
	Hipoacusia	10	5	15
Total		26	31	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,637 ^b	1	,057		
Corrección por continuidad	2,576	1	,108		
Razón de verosimilitud	3,664	1	,056		
Estadístico exacto de Fisher				,074	,054
Asociación lineal por lineal	3,573	1	,059		
N de casos válidos	57				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,84.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,529	,228	-1,922	,055
N de casos válidos	57			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	2	0	2
	Hipoacusia	10	27	37
Total		12	27	39

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,743 ^b	1	,029		
Corrección por continuidad ^a	1,936	1	,164		
Razón de verosimilitud	4,964	1	,026		
Estadístico exacto de Fisher				,089	,089
Asociación lineal por lineal	4,622	1	,032		
N de casos válidos	39				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,62.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	1,000	,000	1,517	,129
N de casos válidos	39			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Otros

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	2	1	3
	Hipoacusia	17	9	26
Total		19	10	29

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,002 ^b	1	,965		
Corrección por continuidad ^a	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,002	1	,965		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,733
Asociación lineal por lineal	,002	1	,965		
N de casos válidos	29				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,03.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,029	,646	,045	,964
N de casos válidos	29			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 46.1.: estudio estadístico de la incidencia de hipoacusia neurosensorial después del tratamiento con antimaláricos en los diferentes grupos de edad de los pacientes.

Recuento

	Edad					Total
	de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Tratamientos utilizados						
Quinino	62	47	15	93	25	242
Fansidar y Quinino	47	35	44	121	25	272
Artemisina y Quinino	1	3	14	28	2	48
Artemisina, Fansidar Quinino	0	2	9	25	3	39
Artemisina y Fansida	0	4	13	35	5	57
Artemisina	0	0	9	7	3	19
Fansidar	2	0	1	10	2	15
Cloroquina	2	0	1	4	1	8
Cloroquina y Quinino	0	1	2	5	2	10
Cloroquina y Fansida	0	0	0	4	2	6
Artemisina, Cloroquina y Fansida	0	0	1	2	1	4
Artemisina, Cloroquina y Quinino	0	0	0	1	0	1
Total	114	92	109	335	71	721

Tratamiento: Quinino

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	15	9	4	9	0	37
	Hipoacusia	47	38	11	84	25	205
Total		62	47	15	93	25	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,609 ^a	4	,013
Razón de verosimilitud	15,954	4	,003
Asociación lineal por lineal	10,492	1	,001
N de casos válidos	242		

a. 2 casillas (20,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,29.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,433	,104	3,536	,000
N de casos válidos		242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Hipoacusia	Sin hipoacusia	11	5	12	15	2	45
	Hipoacusia	36	29	32	106	23	226
Total		47	34	44	121	25	271

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,158 ^a	4	,086
Razón de verosimilitud	7,932	4	,094
Asociación lineal por lineal	3,781	1	,052
N de casos válidos	271		

a. 1 casillas (10,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,15.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,259	,110	2,203	,028
N de casos válidos	271			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 47.1.: estudio estadístico entre las variables grado de hipoacusia / tratamiento antimalárico utilizado por los pacientes.

Grado de hipoacusia neurosensorial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ligera	267	36,8	47,9	47,9
	Moderada	188	25,9	33,8	81,7
	Severa	80	11,0	14,4	96,1
	Profunda	22	3,0	3,9	100,0
	Total	557	76,8	100,0	
Perdidos	0	159	21,9		
	Sistema	9	1,2		
	Total	168	23,2		
Total		725	100,0		

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Quinino (sólo)		Total
		No	Si	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	174	93	267
	Moderada	121	67	188
	Severa	44	36	80
	Profunda	13	9	22
Total		352	205	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,026 ^a	3	,388
Razón de verosimilitud	2,970	3	,396
Asociación lineal por lineal	2,002	1	,157
N de casos válidos	557		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,10.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,097	,073	1,319	,187
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Artemisina y Quinino		Total
		No	Si	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	246	21	267
	Moderada	175	13	188
	Severa	75	5	80
	Profunda	22	0	22
Total		518	39	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,034 ^a	3	,565
Razón de verosimilitud	3,563	3	,313
Asociación lineal por lineal	1,380	1	,240
N de casos válidos	557		

a. 1 casillas (12,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,54.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,144	,138	-1,053	,293
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	153	114	267
	Moderada	110	78	188
	Severa	52	28	80
	Profunda	16	6	22
Total		331	226	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,209 ^a	3	,360
Razón de verosimilitud	3,307	3	,347
Asociación lineal por lineal	2,654	1	,103
N de casos válidos	557		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 8,93.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,103	,072	-1,432	,152
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento:		Total
		Artemisina y Fansidar		
		No	Si	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	257	10	267
	Moderada	185	3	188
	Severa	80	0	80
	Profunda	22	0	22
Total		544	13	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,220 ^a	3	,156
Razón de verosimilitud	7,299	3	,063
Asociación lineal por lineal	4,880	1	,027
N de casos válidos	557		

a. 3 casillas (37,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,51.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,609	,189	-2,546	,011
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	253	14	267
	Moderada	168	20	188
	Severa	77	3	80
	Profunda	22	0	22
Total		520	37	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,328 ^a	3	,040
Razón de verosimilitud	9,338	3	,025
Asociación lineal por lineal	,091	1	,763
N de casos válidos	557		

a. 1 casillas (12,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,46.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,045	,122	,362	,718
N de casos válidos		557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Artemisina		Total
		No	Si	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	262	5	267
	Moderada	188	0	188
	Severa	80	0	80
	Profunda	22	0	22
Total		552	5	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,480 ^a	3	,140
Razón de verosimilitud	7,402	3	,060
Asociación lineal por lineal	3,891	1	,049
N de casos válidos	557		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,20.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-2,257	,024
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Fansidar		Total
		No	Si	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	263	4	267
	Moderada	187	1	188
	Severa	80	0	80
	Profunda	19	3	22
Total		549	8	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	25,390 ^a	3	,000
Razón de verosimilitud	12,234	3	,007
Asociación lineal por lineal	2,909	1	,088
N de casos válidos	557		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,32.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,197	,327	,557	,578
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Otros		Total
		No	Si	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	261	6	267
	Moderada	182	6	188
	Severa	72	8	80
	Profunda	18	4	22
Total		533	24	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,875 ^a	3	,000
Razón de verosimilitud	14,459	3	,002
Asociación lineal por lineal	15,877	1	,000
N de casos válidos	557		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,95.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,512	,134	2,775	,006
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 48.1.: estudio estadístico entre las variables grado de hipoacusia / tratamientos utilizados en el sexo masculino y femenino.

Tratamiento: Quinino

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	37	56	93
	Moderada	43	23	66
	Severa	24	12	36
	Profunda	1	8	9
Total		105	99	204

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,227 ^a	3	,000
Razón de verosimilitud	20,165	3	,000
Asociación lineal por lineal	2,082	1	,149
N de casos válidos	204		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,37.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,249	,110	-2,231	,026
N de casos válidos	204			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	45	69	114
	Moderada	39	38	77
	Severa	14	14	28
	Profunda	1	5	6
Total		99	126	225

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,558 ^a	3	,207
Razón de verosimilitud	4,767	3	,190
Asociación lineal por lineal	,361	1	,548
N de casos válidos	225		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,64.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,122	,113	-1,066	,287
N de casos válidos	225			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansida

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Grado de hipoacusia	Ligera	8	2	10
neurosensorial	Moderada	1	2	3
Total		9	4	13

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,359 ^b	1	,125		
Corrección por continuidad	,677	1	,411		
Razón de verosimilitud	2,221	1	,136		
Estadístico exacto de Fisher				,203	,203
Asociación lineal por lineal	2,178	1	,140		
N de casos válidos	13				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,92.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,778	,288	1,362	,173
N de casos válidos		13			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino

Recuento		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Grado de hipoacusia	Ligera	2	12	14
neurosensorial	Moderada	7	13	20
	Severa	1	2	3
Total		10	27	37

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,858 ^a	2	,395
Razón de verosimilitud	1,981	2	,371
Asociación lineal por lineal	1,399	1	,237
N de casos válidos	37		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,81.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,425	,284	-1,367	,172
N de casos válidos	37			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 49.1.: estudio estadístico entre las variables grado de hipoacusia / tratamientos utilizados en los diferentes grupos de edad de los pacientes.

Tratamiento: Quinino

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	35	29	7	22	0	93
	Moderada	7	7	3	38	11	66
	Severa	2	2	0	18	14	36
	Profunda	2	0	1	4	0	7
Total		46	38	11	82	25	202

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	82,834 ^a	12	,000
Razón de verosimilitud	93,164	12	,000
Asociación lineal por lineal	46,404	1	,000
N de casos válidos	202		

a. 8 casillas (40,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,38.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,649	,063	9,694	,000
N de casos válidos	202			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento		Edad					Total
		de (0 a 4] años	de (4 a 8] años	de (8 a 15] años	de (15 a 45] años	de (45 a 80] años	
Grado de hipoacusia neurosensorial	Ligera	24	23	19	44	4	114
	Moderada	8	6	10	47	6	77
	Severa	2	0	1	12	13	28
	Profunda	2	0	1	3	0	6
Total		36	29	31	106	23	225

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	66,377 ^a	12	,000
Razón de verosimilitud	56,705	12	,000
Asociación lineal por lineal	20,206	1	,000
N de casos válidos	225		

a. 9 casillas (45,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,61.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,479	,081	5,572	,000
N de casos válidos	225			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 52.1.: estudio estadístico entre las variables hipoacusia / dosis de antimetabólicos utilizados por lo pacientes.

Tabla de contingencia

Recuento

	Dosis de Fansidar (Comprimidos)										Total
	,00	,25	,50	,75	1,00	1,50	2,00	2,50	3,00	4,00	
Hipoacús Sin hipoacús	61	0	7	6	4	10	6	2	63	0	159
Hipoacúsia	271	2	17	17	16	24	14	4	197	1	563
Total	332	2	24	23	20	34	20	6	260	1	722

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,411 ^a	9	,594
Razón de verosimilitud	7,928	9	,541
Asociación lineal por lineal	2,888	1	,089
N de casos válidos	722		

a. 8 casillas (40,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,22.

Tabla de contingencia

Recuento

	Dosis de Cloroquina (Comprimidos)		Total
	0	10	
Hipoacúsia Sin hipoacúsia	156	3	159
Hipoacúsia	539	26	565
Total	695	29	724

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,379 ^b	1	,123		
Corrección por continuidad ^a	1,725	1	,189		
Razón de verosimilitud	2,794	1	,095		
Estadístico exacto de Fisher				,168	,088
Asociación lineal por lineal	2,375	1	,123		
N de casos válidos	724				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,37.

Tabla de contingencia

Recuento

	Dosis de Artemisina (Ampollas)										Total
	,00	,50	1,00	1,25	1,50	2,00	3,00	3,50	4,00	5,00	
Hipoacús Sin hipoacús	92	0	11	1	9	37	5	1	3	0	159
Hipoacúsia	474	1	20	0	4	61	1	0	2	1	564
Total	566	1	31	1	13	98	6	1	5	1	723

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	70,283 ^a	9	,000
Razón de verosimilitud	60,874	9	,000
Asociación lineal por lineal	49,332	1	,000
N de casos válidos	723		

a. 13 casillas (65,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,22.

Tabla de contingencia

Recuento

	Dosis de Artemisina (Comprimidos)								Total
	,00	,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	
Hipoacús: Sin hipoacús	151	2	1	2	2	1	0	0	159
Hipoacúsia	550	2	4	5	1	0	1	1	564
Total	701	4	5	7	3	1	1	1	723

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,702 ^a	7	,206
Razón de verosimilitud	8,526	7	,289
Asociación lineal por lineal	1,604	1	,205
N de casos válidos	723		

a. 13 casillas (81,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,22.

Tabla de contingencia

Recuento

	Dosis de Quinino																					Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	19	20	21	
Hipo: Sin hip	66	1	7	5	10	4	14	6	7	8	6	9	11	1	0	2	0	0	0	0	0	157
Hipoa	44	11	8	13	31	49	57	44	57	77	34	35	52	1	3	5	3	7	1	3	4	539
Total	110	12	15	18	41	53	71	50	64	85	40	44	63	2	3	7	3	7	1	3	4	696

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	128,208 ^a	20	,000
Razón de verosimilitud	119,978	20	,000
Asociación lineal por lineal	64,669	1	,000
N de casos válidos	696		

a. 17 casillas (40,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,23.

Tabla 53.1.: estudio estadístico entre las variables hipoacusia irreversible / tratamiento utilizado por los pacientes.

Tabla de contingencia Tratamientos utilizados * Irreversible

			Irreversible		Total
			No	Si	
Tratamientos utilizados	Quinino	Recuento	190	18	208
		% de Tratamientos utilizados	91,3%	8,7%	100,0%
	Fansidar y Quinino	Recuento	215	12	227
		% de Tratamientos utilizados	94,7%	5,3%	100,0%
	Artemisina y Quinino	Recuento	39	0	39
		% de Tratamientos utilizados	100,0%	,0%	100,0%
	Artemisina, Fansidar y Quinino	Recuento	37	0	37
		% de Tratamientos utilizados	100,0%	,0%	100,0%
	Artemisina y Fansidar	Recuento	14	1	15
		% de Tratamientos utilizados	93,3%	6,7%	100,0%
	Artemisina	Recuento	5	0	5
		% de Tratamientos utilizados	100,0%	,0%	100,0%
	Fansidar	Recuento	7	1	8
		% de Tratamientos utilizados	87,5%	12,5%	100,0%
Cloroquina	Recuento	2	5	7	
	% de Tratamientos utilizados	28,6%	71,4%	100,0%	
Cloroquina y Quinino	Recuento	5	5	10	
	% de Tratamientos utilizados	50,0%	50,0%	100,0%	
Cloroquina y Fansidar	Recuento	4	1	5	
	% de Tratamientos utilizados	80,0%	20,0%	100,0%	
Artemisina, Cloroquina y Fansidar	Recuento	3	0	3	
	% de Tratamientos utilizados	100,0%	,0%	100,0%	
Artemisina, Cloroquina y Quinino	Recuento	1	0	1	
	% de Tratamientos utilizados	100,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	522	43	565	
	% de Tratamientos utilizados	92,4%	7,6%	100,0%	

Tabla de contingencia

		Recuento		Total
		Tratamiento: Quinino (sólo)		
Irreversible	No	332	190	522
	Si	25	18	43
Total		357	208	565

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,510 ^b	1	,475		
Corrección p _a continuidad	,302	1	,583		
Razón de verosimilitud	,502	1	,479		
Estadístico exacto de Fisher				,512	,289
Asociación lineal por lineal	,509	1	,476		
N de casos válidos	565				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,83.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,114	,159	,696	,486
N de casos válidos	565			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento

		Tratamiento: Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Irreversible	No	307	215	522
	Si	31	12	43
Total		338	227	565

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,915 ^b	1	,088		
Corrección p _a continuidad	2,389	1	,122		
Razón de verosimilitud	3,042	1	,081		
Estadístico exacto de Fisher				,106	,059
Asociación lineal por lineal	2,910	1	,088		
N de casos válidos	565				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17,28.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,288	,161	-1,797	,072
N de casos válidos	565			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento

		Tratamiento: Artemisina y Quinino		Total
		No	Si	
Irreversible	No	483	39	522
	Si	43	0	43
Total		526	39	565

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,451 ^b	1	,063		
Corrección p _g r continuidad	2,386	1	,122		
Razón de verosimilitud	6,407	1	,011		
Estadístico exacto de Fisher				,062	,041
Asociación lineal por lineal	3,445	1	,063		
N de casos válidos	565				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,97.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-4,890	,000
N de casos válidos	565			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento

		Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Irreversible	No	485	37	522
	Si	43	0	43
Total		528	37	565

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,261 ^b	1	,071		
Corrección por continuidad	2,206	1	,137		
Razón de verosimilitud	6,067	1	,014		
Estadístico exacto de Fisher				,101	,048
Asociación lineal por lineal	3,256	1	,071		
N de casos válidos	565				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,82.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-4,811	,000
N de casos válidos	565			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento

		Tratamiento: Artemisina y Fansidar		Total
		No	Si	
Irreversible	No	508	14	522
	Si	42	1	43
Total		550	15	565

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,020 ^b	1	,889		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,020	1	,887		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,682
Asociación lineal por lineal	,019	1	,889		
N de casos válidos	565				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,14.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,073	,521	-,148	,882
N de casos válidos	565			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Artemisina		Total
		No	Si	
Irreversible	No	517	5	522
	Si	43	0	43
Total		560	5	565

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,416 ^b	1	,519		
Corrección por continuidad ^a	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,795	1	,373		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,672
Asociación lineal por lineal	,415	1	,520		
N de casos válidos	565				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,38.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-2,151	,031
N de casos válidos	565			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Tratamiento: Fansidar		Total
		No	Si	
Irreversible	No	515	7	522
	Si	42	1	43
Total		557	8	565

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,276 ^b	1	,599		
Corrección ppr continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,235	1	,628		
Estadístico exacto de Fisher				,471	,471
Asociación lineal por lineal	,275	1	,600		
N de casos válidos	565				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,61.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,273	,500	,418	,676
N de casos válidos	565			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento

		Tratamiento: Otros		Total
		No	Si	
Irreversible	No	507	15	522
	Si	32	11	43
Total		539	26	565

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	46,663 ^b	1	,000		
Corrección ppr continuidad	41,634	1	,000		
Razón de verosimilitud	25,923	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	46,581	1	,000		
N de casos válidos	565				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,98.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada	
Ordinal por ordinal	Gamma	,842	,064	3,086	,002
N de casos válidos		565			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 54.1.: distribución y estudio estadístico de los pacientes que presentaron síntomas asociados según el tratamiento antimalárico utilizado.

Recuento

		Tratamiento: Quinino (sólo)		Total
		No	Si	
Especificación de síntomas asociados		337	141	478
	Náuseas	1	1	2
	Náuseas, vómitos	2	3	5
	Náuseas, vómitos, vértigo	1	0	1
	Vértigo	10	8	18
	Vértigo, vómitos	3	3	6
	Vértigo, zumbidos	39	30	69
	Vómitos	11	16	27
	Zumbidos	76	43	119
Total		480	245	725

Recuento

		Tratamiento: Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Especificación de síntomas asociados		300	178	478
	Náuseas	1	1	2
	Náuseas, vómitos	3	2	5
	Náuseas, vómitos, vértigo	0	1	1
	Vértigo	11	7	18
	Vértigo, vómitos	3	3	6
	Vértigo, zumbidos	43	26	69
	Vómitos	16	11	27
	Zumbidos	75	44	119
Total		452	273	725

Recuento

		Tratamiento: Artemisina y Quinino		Total
		No	Si	
Especificación		449	29	478
de síntomas	Náuseas	2	0	2
asociados	Náuseas, vómitos	5	0	5
	Náuseas, vómitos, vértigo	1	0	1
	Vértigo	17	1	18
	Vértigo, vómitos	6	0	6
	Vértigo, zumbidos	63	6	69
	Vómitos	27	0	27
	Zumbidos	107	12	119
Total		677	48	725

Recuento

		Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Especificación		447	31	478
de síntomas	Náuseas	2	0	2
asociados	Náuseas, vómitos	5	0	5
	Náuseas, vómitos, vértigo	1	0	1
	Vértigo	18	0	18
	Vértigo, vómitos	6	0	6
	Vértigo, zumbidos	68	1	69
	Vómitos	27	0	27
	Zumbidos	112	7	119
Total		686	39	725

Recuento

		Tratamiento: Artemisina y Fansidar		Total
		No	Si	
Especificación		422	56	478
de síntomas	Náuseas	2	0	2
asociados	Náuseas, vómitos	5	0	5
	Náuseas, vómitos, vértigo	1	0	1
	Vértigo	18	0	18
	Vértigo, vómitos	6	0	6
	Vértigo, zumbidos	69	0	69
	Vómitos	27	0	27
	Zumbidos	118	1	119
Total		668	57	725

Recuento

		Tratamiento: Artemisina		Total
		No	Si	
Especificación		461	17	478
de síntomas	Náuseas	2	0	2
asociados	Náuseas, vómitos	5	0	5
	Náuseas, vómitos, vértigo	1	0	1
	Vértigo	17	1	18
	Vértigo, vómitos	6	0	6
	Vértigo, zumbidos	69	0	69
	Vómitos	27	0	27
	Zumbidos	118	1	119
Total		706	19	725

Recuento

		Tratamiento: Fansidar		Total
		No	Si	
Especificación		467	11	478
de síntomas	Náuseas	2	0	2
asociados	Náuseas, vómitos	5	0	5
	Náuseas, vómitos, vértigo	1	0	1
	Vértigo	18	0	18
	Vértigo, vómitos	6	0	6
	Vértigo, zumbidos	67	2	69
	Vómitos	27	0	27
	Zumbidos	117	2	119
Total		710	15	725

Recuento

		Tratamiento: Otros		Total
		No	Si	
Especificación		463	15	478
de síntomas	Náuseas	2	0	2
asociados	Náuseas, vómitos	5	0	5
	Náuseas, vómitos, vértigo	1	0	1
	Vértigo	17	1	18
	Vértigo, vómitos	6	0	6
	Vértigo, zumbidos	65	4	69
	Vómitos	27	0	27
	Zumbidos	110	9	119
Total		696	29	725

Tratamiento: Quinino

Recuento		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Tratamiento: Quinino (sólo)	No	476	4	480
	Si	241	4	245
Total		717	8	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,950 ^b	1	,330		
Corrección por continuidad ^a	,358	1	,549		
Razón de verosimilitud	,899	1	,343		
Estadístico exacto de Fisher				,453	,267
Asociación lineal por lineal	,948	1	,330		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,70.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,328	,318	,878	,380
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Quinino (sólo)	No	463	17	480
	Si	223	22	245
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,424 ^b	1	,002		
Corrección por continuidad ^a	8,386	1	,004		
Razón de verosimilitud	8,845	1	,003		
Estadístico exacto de Fisher				,003	,002
Asociación lineal por lineal	9,411	1	,002		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,18.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,458	,132	2,697	,007
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Tratamiento: Quinino (sólo)	No	427	53	480
	Si	204	41	245
Total		631	94	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,659 ^b	1	,031		
Corrección por continuidad ^a	4,168	1	,041		
Razón de verosimilitud	4,509	1	,034		
Estadístico exacto de Fisher				,035	,022
Asociación lineal por lineal	4,652	1	,031		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 31,77.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,236	,106	2,044	,041
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Quinino (sólo)	No	365	115	480
	Si	172	73	245
Total		537	188	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,878 ^b	1	,090		
Corrección por continuidad	2,582	1	,108		
Razón de verosimilitud	2,838	1	,092		
Estadístico exacto de Fisher				,107	,055
Asociación lineal por lineal	2,874	1	,090		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 63,53.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,148	,086	1,661	,097
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Quinino

Recuento

		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina y Quinino	No	669	8	677
	Si	48	0	48
Total		717	8	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,574 ^b	1	,449		
Corrección p _{gr} continuidad	,002	1	,966		
Razón de verosimilitud	1,102	1	,294		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,577
Asociación lineal por lineal	,573	1	,449		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,53.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-2,670	,008
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Quinino

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina y Quinino	No	638	39	677
	Si	48	0	48
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,922 ^b	1	,087		
Corrección p _{gr} continuidad	1,900	1	,168		
Razón de verosimilitud	5,498	1	,019		
Estadístico exacto de Fisher				,101	,064
Asociación lineal por lineal	2,918	1	,088		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,58.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-4,941	,000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Quinino

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina y Quinino	No	590	87	677
	Si	41	7	48
Total		631	94	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,119 ^b	1	,730		
Corrección por continuidad	,015	1	,902		
Razón de verosimilitud	,116	1	,734		
Estadístico exacto de Fisher				,660	,432
Asociación lineal por lineal	,119	1	,730		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,22.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,073	,211	,329	,742
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Quinino

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina y Quinino	No	507	170	677
	Si	30	18	48
Total		537	188	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,582 ^b	1	,058		
Corrección por continuidad ^a	2,966	1	,085		
Razón de verosimilitud	3,329	1	,068		
Estadístico exacto de Fisher				,063	,046
Asociación lineal por lineal	3,577	1	,059		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,45.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,283	,143	1,683	,092
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Tratamiento: Fansidar y Quinino	No	448	4	452
	Si	269	4	273
Total		717	8	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,525 ^b	1	,469		
Corrección por continuidad	,128	1	,721		
Razón de verosimilitud	,509	1	,476		
Estadístico exacto de Fisher				,483	,352
Asociación lineal por lineal	,524	1	,469		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,01.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,250	,333	,682	,495
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Fansidar y Quinino	No	430	22	452
	Si	256	17	273
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,618 ^b	1	,432		
Corrección pgr continuidad	,380	1	,538		
Razón de verosimilitud	,608	1	,436		
Estadístico exacto de Fisher				,497	,266
Asociación lineal por lineal	,617	1	,432		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,69.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,130	,163	,764	,445
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Tratamiento: Fansidar y Quinino	No	395	57	452
	Si	236	37	273
Total		631	94	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,134 ^b	1	,714		
Corrección p _{gr} continuidad	,063	1	,801		
Razón de verosimilitud	,133	1	,715		
Estadístico exacto de Fisher				,733	,398
Asociación lineal por lineal	,134	1	,715		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 35,40.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,041	,113	,363	,716
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Fansidar y Quinino	No	334	118	452
	Si	203	70	273
Total		537	188	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,019 ^b	1	,890		
Corrección p _{gr} continuidad	,003	1	,959		
Razón de verosimilitud	,019	1	,890		
Estadístico exacto de Fisher				,930	,481
Asociación lineal por lineal	,019	1	,890		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 70,79.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,012	,088	-,139	,890
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina y Fansidar	No	660	8	668
	Si	57	0	57
Total		717	8	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,690 ^b	1	,406		
Corrección ppr continuidad	,029	1	,865		
Razón de verosimilitud	1,318	1	,251		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,518
Asociación lineal por lineal	,689	1	,406		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,63.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-2,701	,007
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina y Fansidar	No	629	39	668
	Si	57	0	57
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,517 ^b	1	,061		
Corrección p _{gr} continuidad	2,464	1	,117		
Razón de verosimilitud	6,573	1	,010		
Estadístico exacto de Fisher				,064	,037
Asociación lineal por lineal	3,512	1	,061		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,07.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-5,152	,000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina y Fansidar	No	574	94	668
	Si	57	0	57
Total		631	94	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,216 ^b	1	,002		
Corrección p _{gr} continuidad	8,011	1	,005		
Razón de verosimilitud	16,538	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	9,203	1	,002		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,39.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-6,642	,000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina y Fansidar	No	481	187	668
	Si	56	1	57
Total		537	188	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,827 ^b	1	,000		
Corrección p _{gr} continuidad	17,485	1	,000		
Razón de verosimilitud	27,706	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	18,801	1	,000		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,78.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-,912	,085	-6,697	,000
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino

Recuento		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino	No	678	8	686
	Si	39	0	39
Total		717	8	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,460 ^b	1	,498		
Corrección p _{gr} continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,890	1	,346		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,641
Asociación lineal por lineal	,459	1	,498		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,43.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-2,625	,009
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina,	No	647	39	686
Fansidar y Quinino	Si	39	0	39
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,343 ^b	1	,126		
Corrección por continuidad	1,359	1	,244		
Razón de verosimilitud	4,437	1	,035		
Estadístico exacto de Fisher				,260	,109
Asociación lineal por lineal	2,340	1	,126		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,10.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-4,674	,000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina,	No	593	93	686
Fansidar y Quinino	Si	38	1	39
Total		631	94	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,952 ^b	1	,047		
Corrección p _{gr} continuidad	3,038	1	,081		
Razón de verosimilitud	5,548	1	,018		
Estadístico exacto de Fisher				,048	,027
Asociación lineal por lineal	3,946	1	,047		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,06.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,713	,251	-3,357	,001
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino	No	506	180	686
	Si	31	8	39
Total		537	188	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,630 ^b	1	,427		
Corrección p _{gr} continuidad	,367	1	,545		
Razón de verosimilitud	,661	1	,416		
Estadístico exacto de Fisher				,573	,278
Asociación lineal por lineal	,629	1	,428		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,11.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,159	,198	-,850	,395
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina

Recuento

		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	698	8	706
Artemisina	Si	19	0	19
Total		717	8	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,218 ^b	1	,641		
Corrección pgr continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,427	1	,513		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,808
Asociación lineal por lineal	,217	1	,641		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,21.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-1,000	,000	-2,410	,016
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	667	39	706
Artemisina	Si	19	0	19
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,109 ^b	1	,292		
Corrección pgr continuidad	,289	1	,591		
Razón de verosimilitud	2,130	1	,144		
Estadístico exacto de Fisher				,617	,345
Asociación lineal por lineal	1,108	1	,293		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,02.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-3,707	,000
N de casos válidos	725			

- a. Asumiendo la hipótesis alternativa.
 b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina

Recuento		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Tratamiento: No		613	93	706
Artemisina Si		18	1	19
Total		631	94	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,026 ^b	1	,311		
Corrección pgr continuidad	,445	1	,505		
Razón de verosimilitud	1,276	1	,259		
Estadístico exacto de Fisher				,494	,270
Asociación lineal por lineal	1,024	1	,311		
N de casos válidos	725				

- a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.
 b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,46.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,464	,405	-1,423	,155
N de casos válidos	725			

- a. Asumiendo la hipótesis alternativa.
 b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina

Recuento		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Tratamiento: No		519	187	706
Artemisina Si		18	1	19
Total		537	188	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,339 ^b	1	,037		
Corrección pgr continuidad	3,305	1	,069		
Razón de verosimilitud	5,784	1	,016		
Estadístico exacto de Fisher				,035	,024
Asociación lineal por lineal	4,333	1	,037		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,93.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-,733	,239	-2,976	,003
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar

Recuento

		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	702	8	710
Fansidar	Si	15	0	15
Total		717	8	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,171 ^b	1	,679		
Corrección pgr continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,336	1	,562		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,845
Asociación lineal por lineal	,171	1	,680		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,17.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-1,000	,000	-2,318	,020
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	671	39	710
Fansidar	Si	15	0	15
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,871 ^b	1	,351		
Corrección ppr continuidad	,126	1	,723		
Razón de verosimilitud	1,677	1	,195		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,433
Asociación lineal por lineal	,870	1	,351		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,81.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-1,000	,000	-3,394	,001
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	618	92	710
Fansidar	Si	13	2	15
Total		631	94	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,002 ^b	1	,966		
Corrección ppr continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,002	1	,966		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,600
Asociación lineal por lineal	,002	1	,966		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,94.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,016	,384	,042	,966
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	526	184	710
Fansidar	Si	11	4	15
Total		537	188	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,004 ^b	1	,948		
Corrección p _r continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,004	1	,948		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,573
Asociación lineal por lineal	,004	1	,948		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,89.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,019	,295	,065	,948
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Otros

Recuento

		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	688	8	696
Otros	Si	29	0	29
Total		717	8	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,337 ^b	1	,562		
Corrección pgr continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,657	1	,418		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,720
Asociación lineal por lineal	,337	1	,562		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,32.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-2,549	,011
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Otros

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	657	39	696
Otros	Si	29	0	29
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,717 ^b	1	,190		
Corrección pgr continuidad	,793	1	,373		
Razón de verosimilitud	3,275	1	,070		
Estadístico exacto de Fisher				,395	,195
Asociación lineal por lineal	1,715	1	,190		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,56.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-4,279	,000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Otros

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	607	89	696
Otros	Si	24	5	29
Total		631	94	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,489 ^b	1	,484		
Corrección pqr continuidad	,174	1	,676		
Razón de verosimilitud	,452	1	,501		
Estadístico exacto de Fisher				,409	,319
Asociación lineal por lineal	,489	1	,484		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,76.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,174	,245	,621	,534
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Otros

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Tratamiento:	No	521	175	696
Otros	Si	16	13	29
Total		537	188	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,616 ^b	1	,018		
Corrección pqr continuidad	4,638	1	,031		
Razón de verosimilitud	5,033	1	,025		
Estadístico exacto de Fisher				,028	,019
Asociación lineal por lineal	5,608	1	,018		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,52.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,415	,159	1,971	,049
N de casos válidos		725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 55.1.: distribución y estudio estadístico de la incidencia de síntomas asociados respecto al tratamiento antimalárico utilizado en los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	116	1	117
	Hombre	124	3	127
Total		240	4	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,858 ^b	1	,354		
Corrección por continuidad	,178	1	,673		
Razón de verosimilitud	,903	1	,342		
Estadístico exacto de Fisher				,623	,342
Asociación lineal por lineal	,855	1	,355		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,92.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	,475	,450	,946	,344
N de casos válidos		244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	109	8	117
	Hombre	113	14	127
Total		222	22	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,301 ^b	1	,254		
Corrección por continuidad	,841	1	,359		
Razón de verosimilitud	1,319	1	,251		
Estadístico exacto de Fisher				,273	,180
Asociación lineal por lineal	1,295	1	,255		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,55.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,256	,216	1,154	,249
N de casos válidos	244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	93	24	117
	Hombre	110	17	127
Total		203	41	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,213 ^b	1	,137		
Corrección por continuidad	1,732	1	,188		
Razón de verosimilitud	2,216	1	,137		
Estadístico exacto de Fisher				,170	,094
Asociación lineal por lineal	2,204	1	,138		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19,66.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,251	,163	-1,484	,138
N de casos válidos	244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	73	44	117
	Hombre	98	29	127
Total		171	73	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,338 ^b	1	,012		
Corrección por continuidad	5,653	1	,017		
Razón de verosimilitud	6,362	1	,012		
Estadístico exacto de Fisher				,017	,009
Asociación lineal por lineal	6,312	1	,012		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 35,00.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-,341	,126	-2,536	,011
N de casos válidos		244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	114	1	115
	Hombre	154	3	157
Total		268	4	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,497 ^b	1	,481		
Corrección por continuidad	,038	1	,845		
Razón de verosimilitud	,528	1	,468		
Estadístico exacto de Fisher				,640	,435
Asociación lineal por lineal	,495	1	,482		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,69.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,379	,497	,747	,455
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	108	7	115
	Hombre	147	10	157
Total		255	17	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,009 ^b	1	,924		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,009	1	,924		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,567
Asociación lineal por lineal	,009	1	,924		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,19.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,024	,254	,095	,924
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	100	15	115
	Hombre	135	22	157
Total		235	37	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,053 ^b	1	,818		
Corrección por continuidad	,003	1	,959		
Razón de verosimilitud	,053	1	,818		
Estadístico exacto de Fisher				,860	,482
Asociación lineal por lineal	,053	1	,818		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,64.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,041	,180	,231	,817
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	82	33	115
	Hombre	120	37	157
Total		202	70	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,914 ^b	1	,339		
Corrección por continuidad	,665	1	,415		
Razón de verosimilitud	,909	1	,340		
Estadístico exacto de Fisher				,400	,207
Asociación lineal por lineal	,910	1	,340		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 29,60.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,132	,137	-,948	,343
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Síntomas: Náuseas	
		No	Total
Sexo	Mujer	26	26
	Hombre	31	31
Total		57	57

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Síntomas: Vómitos	
		No	Total
Sexo	Mujer	26	26
	Hombre	31	31
Total		57	57

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Síntomas: Vértigo	
		No	Total
Sexo	Mujer	26	26
	Hombre	31	31
Total		57	57

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	26	0	26
	Hombre	30	1	31
Total		56	1	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,854 ^b	1	,356		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	1,233	1	,267		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,544
Asociación lineal por lineal	,839	1	,360		
N de casos válidos	57				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,46.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	1,000	,000	1,016	,310
N de casos válidos		57			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinio

Recuento

		Síntomas: Náuseas	
		No	Total
Sexo	Mujer	12	12
	Hombre	27	27
Total		39	39

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinio

Recuento

		Síntomas: Vómitos	
		No	Total
Sexo	Mujer	12	12
	Hombre	27	27
Total		39	39

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinio

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	11	1	12
	Hombre	27	0	27
Total		38	1	39

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,309 ^b	1	,129		
Corrección por continuidad	,178	1	,673		
Razón de verosimilitud	2,417	1	,120		
Estadístico exacto de Fisher				,308	,308
Asociación lineal por lineal	2,250	1	,134		
N de casos válidos	39				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,31.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-1,034	,301
N de casos válidos	39			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinio

Recuento

		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	6	6	12
	Hombre	25	2	27
Total		31	8	39

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,243 ^b	1	,002		
Corrección por continuidad	6,816	1	,009		
Razón de verosimilitud	8,685	1	,003		
Estadístico exacto de Fisher				,006	,006
Asociación lineal por lineal	9,006	1	,003		
N de casos válidos	39				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,46.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,852	,128	-2,611	,009
N de casos válidos	39			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 56.1.: distribución y estudio estadístico por grupos de edad de la incidencia de síntomas asociados que manifestaron los pacientes tratados con Quinina y con Quinina y Fansidar.

Tratamiento: Quinino

Recuento		Síntomas: Náuseas		Total
		No	Si	
Edad	de (0 a 4] años	59	3	62
	de (4 a 8] años	46	1	47
	de (8 a 15] años	15	0	15
	de (15 a 45] años	93	0	93
	de (45 a 80] años	25	0	25
Total		238	4	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,172 ^a	4	,187
Razón de verosimilitud	7,052	4	,133
Asociación lineal por lineal	5,401	1	,020
N de casos válidos	242		

a. 5 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,25.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,838	,139	-1,951	,051
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento		Síntomas: Vómitos		Total
		No	Si	
Edad	de (0 a 4] años	47	15	62
	de (4 a 8] años	40	7	47
	de (8 a 15] años	15	0	15
	de (15 a 45] años	93	0	93
	de (45 a 80] años	25	0	25
Total		220	22	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	32,326 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	39,274	4	,000
Asociación lineal por lineal	29,509	1	,000
N de casos válidos	242		

a. 3 casillas (30,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,36.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,829	,059	-5,009	,000
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Síntomas: Vértigo		Total
		No	Si	
Edad	de (0 a 4] años	60	2	62
	de (4 a 8] años	45	2	47
	de (8 a 15] años	10	5	15
	de (15 a 45] años	74	19	93
	de (45 a 80] años	12	13	25
Total		201	41	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	39,169 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	38,106	4	,000
Asociación lineal por lineal	27,936	1	,000
N de casos válidos	242		

a. 2 casillas (20,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 2,54.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,647	,087	5,411	,000
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Edad	de (0 a 4] años	62	0	62
	de (4 a 8] años	46	1	47
	de (8 a 15] años	8	7	15
	de (15 a 45] años	48	45	93
	de (45 a 80] años	5	20	25
Total		169	73	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	90,390 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	112,078	4	,000
Asociación lineal por lineal	83,344	1	,000
N de casos válidos	242		

a. 1 casillas (10,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,52.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,868	,037	12,295	,000
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

	Síntomas: Náuseas		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	45	2	47
de (4 a 8] años	34	1	35
de (8 a 15] años	43	1	44
de (15 a 45] años	121	0	121
de (45 a 80] años	25	0	25
Total	268	4	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,354 ^a	4	,253
Razón de verosimilitud	6,528	4	,163
Asociación lineal por lineal	4,960	1	,026
N de casos válidos	272		

a. 5 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,37.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,726	,149	-1,887	,059
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

	Síntomas: Vómitos		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	39	8	47
de (4 a 8] años	29	6	35
de (8 a 15] años	42	2	44
de (15 a 45] años	121	0	121
de (45 a 80] años	25	0	25
Total	256	16	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27,816 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	30,476	4	,000
Asociación lineal por lineal	24,631	1	,000
N de casos válidos	272		

a. 4 casillas (40,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,47.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,790	,063	-4,121	,000
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

	Síntomas: Vértigo		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	46	1	47
de (4 a 8] años	30	5	35
de (8 a 15] años	36	8	44
de (15 a 45] años	105	16	121
de (45 a 80] años	18	7	25
Total	235	37	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,489 ^a	4	,033
Razón de verosimilitud	12,057	4	,017
Asociación lineal por lineal	5,790	1	,016
N de casos válidos	272		

a. 2 casillas (20,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,40.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,296	,121	2,341	,019
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento		Síntomas: Zumbidos		Total
		No	Si	
Edad	de (0 a 4] años	47	0	47
	de (4 a 8] años	32	3	35
	de (8 a 15] años	33	11	44
	de (15 a 45] años	79	42	121
	de (45 a 80] años	11	14	25
Total		202	70	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	38,776 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	49,725	4	,000
Asociación lineal por lineal	37,621	1	,000
N de casos válidos	272		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,43.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,643	,071	7,231	,000
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 59.1.: estudio estadístico entre las variables grado de hipoacusia / incidencia de enfermedades asociadas que presentaron los pacientes.

Tabla de contingencia

Recuento		Grado de hipoacusia neurosensorial				Total
		Ligera	Moderada	Severa	Profunda	
Enfermedades:	No	184	164	69	19	436
Anemia	Si	83	24	11	3	121
Total		267	188	80	22	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	26,472 ^a	3	,000
Razón de verosimilitud	26,897	3	,000
Asociación lineal por lineal	17,988	1	,000
N de casos válidos	557		

a. 1 casillas (12,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,78.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-,420	,083	-4,887	,000
N de casos válidos		557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Grado de hipoacusia neurosensorial				Total
		Ligera	Moderada	Severa	Profunda	
Enfermedades:	No	210	146	68	20	444
Trombocitopenia	Si	57	42	12	2	113
Total		267	188	80	22	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,764 ^a	3	,288
Razón de verosimilitud	4,196	3	,241
Asociación lineal por lineal	2,228	1	,136
N de casos válidos	557		

a. 1 casillas (12,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,46.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,107	,087	-1,243	,214
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento

		Grado de hipoacusia neurosensorial				Total
		Ligera	Moderada	Severa	Profunda	
Enfermedades:	No	266	186	79	22	553
Hipoglucemia	Si	1	2	1	0	4
Total		267	188	80	22	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,234 ^a	3	,745
Razón de verosimilitud	1,387	3	,709
Asociación lineal por lineal	,371	1	,543
N de casos válidos	557		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,16.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,316	,320	,832	,406
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Grado de hipoacusia neurosensorial				Total
		Ligera	Moderada	Severa	Profunda	
Enfermedades:	No	257	178	75	22	532
Alteraciones de comportamiento	Si	10	10	5	0	25
Total		267	188	80	22	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,260 ^a	3	,520
Razón de verosimilitud	3,189	3	,363
Asociación lineal por lineal	,118	1	,732
N de casos válidos	557		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,99.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,107	,158	,653	,514
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia

Recuento		Grado de hipoacusia neurosensorial				Total
		Ligera	Moderada	Severa	Profunda	
Enfermedades:	No	262	185	75	19	541
Otras	Si	5	3	5	3	16
Total		267	188	80	22	557

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,462 ^a	3	,002
Razón de verosimilitud	9,740	3	,021
Asociación lineal por lineal	9,177	1	,002
N de casos válidos	557		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,63.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,443	,182	1,903	,057
N de casos válidos	557			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 60.1.: distribución y estudio estadístico de la incidencia de enfermedades asociadas que presentaron los pacientes según los tratamientos utilizados.

		Tratamiento: Quinino (sólo)		Total
		No	Si	
Enfermedades:	No	410	165	575
	Si	70	80	150
Total		480	245	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	32.277 ^b	1	.000		
Corrección por continuidad	31.185	1	.000		
Razón de verosimilitud	30.906	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	32.232	1	.000		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 50.69.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	.479	.072	5.264	.000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Recuento

		Tratamiento: Artemisina y Quinino		Total
		No	Si	
Enfermedades:	No	529	46	575
Anemia	Si	148	2	150
Total		677	48	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.552 ^b	1	.003		
Corrección por continuidad	7.508	1	.006		
Razón de verosimilitud	11.559	1	.001		
Estadístico exacto de Fisher				.002	.001
Asociación lineal por lineal	8.541	1	.003		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9.93.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-.731	.170	-4.410	.000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Recuento

		Tratamiento: Artemisina, Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Enfermedades:	No	537	38	575
Anemia	Si	149	1	150
Total		686	39	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.252 ^b	1	.004		
Corrección por continuidad	7.126	1	.008		
Razón de verosimilitud	11.905	1	.001		
Estadístico exacto de Fisher				.002	.001
Asociación lineal por lineal	8.241	1	.004		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.07.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-.827	.161	-4.673	.000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Recuento

		Tratamiento: Artemisina y Fansidar		Total
		No	Si	
Enfermedades:	No	519	56	575
Anemia	Si	149	1	150
Total		668	57	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.517 ^b	1	.000		
Corrección por continuidad	12.294	1	.000		
Razón de verosimilitud	20.088	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	13.499	1	.000		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11.79.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-.883	.112	-6.106	.000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Recuento

		Tratamiento: Fansidar		Total
		No	Si	
Enfermedades:	No	560	15	575
Anemia	Si	150	0	150
Total		710	15	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.996 ^b	1	.046		
Corrección por continuidad	2.812	1	.094		
Razón de verosimilitud	7.036	1	.008		
Estadístico exacto de Fisher				.050	.030
Asociación lineal por lineal	3.990	1	.046		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.10.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1.000	.000	-3.840	.000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Recuento

		Tratamiento: Otros		Total
		No	Si	
Enfermedades:	No	546	29	575
Anemia	Si	150	0	150
Total		696	29	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.880 ^b	1	.005		
Corrección por continuidad	6.622	1	.010		
Razón de verosimilitud	13.757	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.002	.001
Asociación lineal por lineal	7.870	1	.005		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.00.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1.000	.000	-5.298	.000
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Recuento

		Tratamiento: Fansidar y Quinino		Total
		No	Si	
Enfermedades:	No	387	210	597
Trombocitopenia	Si	65	63	128
Total		452	273	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.854 ^b	1	.003		
Corrección por continuidad	8.266	1	.004		
Razón de verosimilitud	8.651	1	.003		
Estadístico exacto de Fisher				.004	.002
Asociación lineal por lineal	8.842	1	.003		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 48.20.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	.282	.090	2.859	.004
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Recuento

		Tratamiento: Fansidar		Total
		No	Si	
Enfermedades:	No	695	11	706
Otras	Si	15	4	19
Total		710	15	725

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	34.704 ^b	1	.000		
Corrección por continuidad	25.749	1	.000		
Razón de verosimilitud	13.089	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	34.656	1	.000		
N de casos válidos	725				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .39.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	.888	.068	1.892	.058
N de casos válidos	725			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 61.1.: distribución y estudio estadístico de la incidencia de enfermedades asociadas que presentaron los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino según los tratamientos utilizados.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Enfermedades: Anemia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	82	35	117
	Hombre	82	45	127
Total		164	80	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,842 ^b	1	,359		
Corrección por continuidad	,610	1	,435		
Razón de verosimilitud	,843	1	,358		
Estadístico exacto de Fisher				,413	,218
Asociación lineal por lineal	,838	1	,360		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 38,36.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,125	,135	,921	,357
N de casos válidos	244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Enfermedades: Trombocitopenia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	98	19	117
	Hombre	111	16	127
Total		209	35	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,657 ^b	1	,418		
Corrección por continuidad	,394	1	,530		
Razón de verosimilitud	,657	1	,418		
Estadístico exacto de Fisher				,467	,265
Asociación lineal por lineal	,654	1	,419		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,78.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,147	,179	-,808	,419
N de casos válidos	244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Enfermedades: Hipoglucemia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	115	2	117
	Hombre	127	0	127
Total		242	2	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,189 ^b	1	,139		
Corrección por continuidad	,591	1	,442		
Razón de verosimilitud	2,958	1	,085		
Estadístico exacto de Fisher				,229	,229
Asociación lineal por lineal	2,180	1	,140		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,96.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-1,000	,000	-1,426	,154
N de casos válidos	244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Enfermedades: Alteraciones comportamiento		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	107	10	117
	Hombre	123	4	127
Total		230	14	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,280 ^b	1	,070		
Corrección por continuidad	2,358	1	,125		
Razón de verosimilitud	3,361	1	,067		
Estadístico exacto de Fisher				,098	,062
Asociación lineal por lineal	3,267	1	,071		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,71.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,484	,232	-1,791	,073
N de casos válidos	244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

		Enfermedades: Otras		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	115	2	117
	Hombre	123	4	127
Total		238	6	244

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,527 ^b	1	,468		
Corrección por continuidad	,097	1	,755		
Razón de verosimilitud	,539	1	,463		
Estadístico exacto de Fisher				,685	,381
Asociación lineal por lineal	,524	1	,469		
N de casos válidos	244				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,88.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,303	,398	,735	,462
N de casos válidos	244			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Enfermedades: Anemia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	82	33	115
	Hombre	125	32	157
Total		207	65	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,523 ^b	1	,112		
Corrección por continuidad	2,086	1	,149		
Razón de verosimilitud	2,502	1	,114		
Estadístico exacto de Fisher				,116	,075
Asociación lineal por lineal	2,513	1	,113		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 27,48.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,222	,136	-1,567	,117
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Enfermedades: Trombocitopenia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	93	22	115
	Hombre	117	40	157
Total		210	62	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,520 ^b	1	,218		
Corrección por continuidad	1,180	1	,277		
Razón de verosimilitud	1,539	1	,215		
Estadístico exacto de Fisher				,244	,138
Asociación lineal por lineal	1,514	1	,219		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 26,21.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,182	,145	1,255	,209
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Enfermedades: Hipoglucemia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	115	0	115
	Hombre	156	1	157
Total		271	1	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,735 ^b	1	,391		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	1,102	1	,294		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,577
Asociación lineal por lineal	,732	1	,392		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,42.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	1,000	,000	1,003	,316
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Enfermedades: Alteraciones comportamiento		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	109	6	115
	Hombre	150	7	157
Total		259	13	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,084 ^b	1	,772		
Corrección por continuidad	,000	1	,998		
Razón de verosimilitud	,083	1	,773		
Estadístico exacto de Fisher				,781	,494
Asociación lineal por lineal	,084	1	,772		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,50.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,082	,283	-,287	,774
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fansidar y Quinino

Recuento

		Enfermedades: Otras		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	112	3	115
	Hombre	155	2	157
Total		267	5	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,655 ^b	1	,418		
Corrección por continuidad	,124	1	,724		
Razón de verosimilitud	,645	1	,422		
Estadístico exacto de Fisher				,653	,356
Asociación lineal por lineal	,653	1	,419		
N de casos válidos	272				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,11.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,350	,404	-,769	,442
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Enfermedades: Anemia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	12	0	12
	Hombre	26	1	27
Total		38	1	39

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,456 ^b	1	,499		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,747	1	,387		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,692
Asociación lineal por lineal	,444	1	,505		
N de casos válidos	39				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,31.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	1,000	,000	1,010	,313
N de casos válidos	39			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Enfermedades: Trombocitopenia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	11	1	12
	Hombre	20	7	27
Total		31	8	39

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,577 ^b	1	,209		
Corrección por continuidad	,683	1	,409		
Razón de verosimilitud	1,792	1	,181		
Estadístico exacto de Fisher				,394	,209
Asociación lineal por lineal	1,537	1	,215		
N de casos válidos	39				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,46.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,588	,371	1,485	,137
N de casos válidos	39			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Enfermedades: Hipoglucemia		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	12	0	12
	Hombre	26	1	27
Total		38	1	39

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,456 ^b	1	,499		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,747	1	,387		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,692
Asociación lineal por lineal	,444	1	,505		
N de casos válidos	39				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,31.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	1,000	,000	1,010	,313
N de casos válidos	39			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Enfermedades: Alteraciones comportamiento		Total
		No	Si	
Sexo	Mujer	12	0	12
	Hombre	26	1	27
Total		38	1	39

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,456 ^b	1	,499		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,747	1	,387		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,692
Asociación lineal por lineal	,444	1	,505		
N de casos válidos	39				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,31.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	1,000	,000	1,010	,313
N de casos válidos	39			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Artemisina y Fansidar

Recuento

		Enfermedades: Otras	
		No	Total
Sexo	Mujer	12	12
	Hombre	27	27
	Total	39	39

Tabla 62.1.: estudio estadístico de la incidencia de enfermedades asociadas que se manifiestan en los diferentes grupos de edad de los pacientes tratados con Quinina y con Quinina y Fansidar.

Tratamiento: Quinino

Recuento

	Enfermedades: Anemia		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	24	38	62
de (4 a 8] años	26	21	47
de (8 a 15] años	12	3	15
de (15 a 45] años	82	11	93
de (45 a 80] años	20	5	25
Total	164	78	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	47,768 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	49,219	4	,000
Asociación lineal por lineal	42,189	1	,000
N de casos válidos	242		

a. 1 casillas (10,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 4,83.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,601	,077	-6,680	,000
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

	Enfermedades: Trombocitopenia		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	54	8	62
de (4 a 8] años	40	7	47
de (8 a 15] años	13	2	15
de (15 a 45] años	77	16	93
de (45 a 80] años	24	1	25
Total	208	34	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,959 ^a	4	,565
Razón de verosimilitud	3,621	4	,460
Asociación lineal por lineal	,019	1	,889
N de casos válidos	242		

a. 2 casillas (20,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 2,11.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,030	,131	-,231	,818
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

	Enfermedades: Hipoglucemia		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	62	0	62
de (4 a 8] años	47	0	47
de (8 a 15] años	15	0	15
de (15 a 45] años	91	2	93
de (45 a 80] años	25	0	25
Total	240	2	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,231 ^a	4	,520
Razón de verosimilitud	3,852	4	,426
Asociación lineal por lineal	1,248	1	,264
N de casos válidos	242		

a. 5 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,12.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,664	,061	1,416	,157
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento		Enfermedades: Alteraciones comportamiento		Total
		No	Si	
Edad	de (0 a 4] años	62	0	62
	de (4 a 8] años	46	1	47
	de (8 a 15] años	12	3	15
	de (15 a 45] años	83	10	93
	de (45 a 80] años	25	0	25
Total		228	14	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,267 ^a	4	,003
Razón de verosimilitud	18,795	4	,001
Asociación lineal por lineal	4,251	1	,039
N de casos válidos	242		

a. 4 casillas (40,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,87.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,391	,118	2,719	,007
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Quinino

Recuento

	Enfermedades: Otras		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	61	1	62
de (4 a 8] años	46	1	47
de (8 a 15] años	15	0	15
de (15 a 45] años	92	1	93
de (45 a 80] años	22	3	25
Total	236	6	242

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,728 ^a	4	,030
Razón de verosimilitud	6,899	4	,141
Asociación lineal por lineal	1,872	1	,171
N de casos válidos	242		

a. 5 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,37.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,434	,316	1,174	,241
N de casos válidos	242			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fasidar y Quinino

Recuento

	Enfermedades: Anemia		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	16	31	47
de (4 a 8] años	17	18	35
de (8 a 15] años	37	7	44
de (15 a 45] años	113	8	121
de (45 a 80] años	25	0	25
Total	208	64	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	90,522 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	90,549	4	,000
Asociación lineal por lineal	84,856	1	,000
N de casos válidos	272		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 5,88.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	-,810	,044	-9,234	,000
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fasidar y Quinino

Recuento

	Enfermedades: Trombocitopenia		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	40	7	47
de (4 a 8] años	31	4	35
de (8 a 15] años	32	12	44
de (15 a 45] años	87	34	121
de (45 a 80] años	19	6	25
Total	209	63	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,598 ^a	4	,159
Razón de verosimilitud	7,149	4	,128
Asociación lineal por lineal	4,272	1	,039
N de casos válidos	272		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 5,79.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,215	,104	2,050	,040
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fasidar y Quinino

Recuento

	Enfermedades: Hipoglucemia		Total
	No	Si	
Edad de (0 a 4] años	47	0	47
de (4 a 8] años	35	0	35
de (8 a 15] años	44	0	44
de (15 a 45] años	120	1	121
de (45 a 80] años	25	0	25
Total	271	1	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,253 ^a	4	,869
Razón de verosimilitud	1,625	4	,804
Asociación lineal por lineal	,445	1	,505
N de casos válidos	272		

a. 5 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,09.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,669	,060	1,000	,317
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fasidar y Quinino

Recuento

		Enfermedades: Alteraciones comportamiento		Total
		No	Si	
Edad	de (0 a 4] años	43	4	47
	de (4 a 8] años	34	1	35
	de (8 a 15] años	41	3	44
	de (15 a 45] años	117	4	121
	de (45 a 80] años	24	1	25
Total		259	13	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,735 ^a	4	,603
Razón de verosimilitud	2,545	4	,637
Asociación lineal por lineal	1,255	1	,263
N de casos válidos	272		

a. 4 casillas (40,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,19.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Gamma	-,229	,207	-1,037	,300
N de casos válidos		272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tratamiento: Fasidar y Quinino

Recuento

		Enfermedades: Otras		Total
		No	Si	
Edad	de (0 a 4] años	46	1	47
	de (4 a 8] años	34	1	35
	de (8 a 15] años	44	0	44
	de (15 a 45] años	121	0	121
	de (45 a 80] años	22	3	25
Total		267	5	272

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17,620 ^a	4	,001
Razón de verosimilitud	12,764	4	,012
Asociación lineal por lineal	,626	1	,429
N de casos válidos	272		

a. 5 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,46.

Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal Gamma	,314	,390	,749	,454
N de casos válidos	272			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 63.1.: Modelo logístico

The GENMOD Procedure

Class Level Information

Class	Levels	Values
SEXO	2	0 1
TRAT_ART	2	0 1
TRAT_CLO	2	0 1
TRAT_FAN	2	0 1
TRAT_QUI	2	0 1
SINT_NAU	2	0 1
SINT_VER	2	0 1
SINT_VOM	2	0 1
SINT_ZUM	2	0 1
ENFER	2	0 1

Response Profile

Ordered Value	IRREVERS	Total Frequency
1	1	43
2	0	679

PROC GENMOD is modeling the probability that IRREVERS='1'.

Ototoxicidad antimicrobicos - ANEXO RESULTADOS -

Parameter Information						
Parameter	Effect	SEXO	TRAT_ART	TRAT_CLO	TRAT_FAN	TRAT QUI
Prm1	Intercept					
Prm2	SEXO	0				
Prm3	SEXO	1				
Prm4	TRAT_FAN				0	
Prm5	TRAT_FAN				1	
Prm6	TRAT_ART		0			
Prm7	TRAT_ART		1			
Prm8	TRAT_CLO			0		
Prm9	TRAT_CLO			1		
Prm10	TRAT QUI					0
Prm11	TRAT QUI					1

Criteria For Assessing Goodness Of Fit

Criterion	DF	Value	Value/DF
Deviance	716	275.0242	0.3841
Scaled Deviance	716	275.0242	0.3841
Pearson Chi-Square	716	754.6120	1.0539
Scaled Pearson X2	716	754.6120	1.0539
Log Likelihood		-137.5121	

Algorithm converged.

Analysis Of Parameter Estimates

Parameter	F	Estimate	Standard Error	Wald Limits	95% Confidence Square	Chi - Pr >	Chi Sq
Intercept	1	-3.2627	1.3230	-5.8557	-0.6696	6.08	0.0137
SEXO	01	-0.6585	0.3577	-1.3596	0.0426	3.39	0.0656
SEXO	10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
TRAT_FAN	01	0.7013	0.3602	-0.0047	1.4074	3.79	0.0515
TRAT_FAN	10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
TRAT_ART	01	2.7157	1.0554	0.6472	4.7843	6.62	0.0101
TRAT_ART	10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
TRAT_CLO	01	-2.3562	0.5990	-3.5302	-1.1823	15.48	<.0001
TRAT_CLO	10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
TRAT QUI	01	0.3936	0.6626	-0.9051	1.6922	0.35	0.5525
TRAT QUI	10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
Scale	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000	.	.

NOTE: The scale parameter was held fixed.

Least Squares Means

Effect	SEXO	TRT	TRAT_CLO	TRAT_FAN	TRAT QUI	Estimate	Standard Error	DF	Chi - Square	Pr >
SEXO	0					-3.1940	0.5704	1	31.36	<.0001
SEXO	1					-2.5355	0.5554	1	20.84	<.0001
TRAT_FAN			0			-2.5141	0.5491	1	20.96	<.0001
TRAT_FAN			1			-3.2154	0.5772	1	31.03	<.0001
TRAT_ART		0				-1.5069	0.2623	1	33.01	<.0001
TRAT_ART		1				-4.2226	1.0286	1	16.85	<.0001
TRAT_CLO			0			-4.0429	0.5486	1	54.31	<.0001
TRAT_CLO			1			-1.6866	0.6695	1	6.35	0.0118
TRAT QUI				0		-2.6679	0.6186	1	18.60	<.0001
TRAT QUI				1		-3.0615	0.6377			

Ototoxicidad antimaláricos - ANEXO RESULTADOS -

Obs	Effect	SEXO	TRAT_ART	TRAT_CLO	TRAT_FAN	TRAT_QUI	Est_trans
1	SEXO	0					0.04276
2	SEXO	1					0.08604
3	TRAT_FAN				0		0.08807
4	TRAT_FAN				1		0.04182
5	TRAT_ART		0				0.28470
6	TRAT_ART		1				0.01488
7	TRAT_CLO			0			0.01786
8	TRAT_CLO			1			0.22722
9	TRAT_QUI					0	0.07457
10	TRAT_QUI					1	0.04912

V. - DISCUSIÓN

V.- DISCUSIÓN

MALARIA Y MALARIA EN MOZAMBIQUE

La malaria (*mal-aire o fiebre romana; paludismo o laguna*) representa uno de los mayores problemas de salud pública en muchos países del mundo. Se considera que un 20% de la población mundial está en riesgo de contraer la enfermedad, con más de 300 millones de episodios cada año (Nafo-Traore y cols., 2004).

En el África sub-sahariana se producen cada año 150 millones de nuevos casos de la enfermedad, con una tasa de mortalidad superior a los 2 millones de pacientes, siendo los niños menores de 5 años los más afectados (WHO. Malaria – a global crisis, 2000; Taylor-Robinson, 2001).

En los últimos años se ha observado un incremento de los casos de malaria, y de muertes causadas por ella, en los países de malaria endémica, como es Mozambique (Baird, 2000). Las causas que se atribuyen a este aumento son el desarrollo de resistencia a algunos fármacos antimaláricos, como la Cloroquina, y a insecticidas, como el diclorodifeniltricloroetano –DDT- (Greenwood y Mutabingwa, 2000; Hemingway y cols., 2002) así como al deterioro de algunos programas nacionales de control de la malaria (Guerin y cols., 2002).

La transmisión del Plasmodio falciparum en la especie humana, responsable de aproximadamente el 90% de todas las infecciones de malaria, se realiza a través de la picadura de la hembra del mosquito del género Anopheles, cuya presencia en África es muy alta. La malaria es una enfermedad estacional que se agrava en las épocas de lluvias debido al aumento del número de estos mosquitos.

La capacidad de afectación de la población se debe a la virulencia del parásito, al estado inmunológico del paciente, así como a la reinfección por parásitos con características genéticas diferentes (Daubersies y cols., 1996; Contamin y cols., 1996; Taylor-Robinson, 2001).

Baird y cols. (1991) postularon que los niños adquieren inmunidad frente a la malaria más lentamente que los adultos. Según esta hipótesis, los autores justifican las diferentes respuestas inmunológicas entre ambos grupos de edad así como el mayor riesgo de mortalidad en la población infantil.

La adquisición progresiva de inmunidad frente a la malaria (Taylor-Robinson, 2002) determina que no todos los afectados por el parásito manifiesten los síntomas de la enfermedad, aunque este equilibrio puede alterarse por diversas causas.

Taylor-Robinson (2001) describió que los niveles hormonales propios de la pubertad aumentan la resistencia a la malaria.

También se han detectado antígenos de los parásitos en la circulación sanguínea de personas parasitadas pero asintomáticas, permaneciendo estable el fenotipo del parásito durante largos períodos de tiempo (Daubersies y cols., 1996). En estos casos, el desarrollo clínico de la malaria se asocia con la adquisición de nuevas estirpes de parásitos, y por lo tanto con nuevos tipos de antígenos (Contamin y cols., 1996). Los nuevos parásitos introducidos en un individuo ya infectado, asintomático, pueden provocar una intensa multiplicación, causando la enfermedad. Esto sugiere que el nuevo parásito infectante tiene antígenos diferentes.

En las áreas endémicas, donde la transmisión del *Plasmodio falciparum* es muy elevada, cómo sucede en la región subsahariana de África, casi todos los niños tienen parasitemia, aunque no manifiesten clínicamente la enfermedad (Taylor-Robinson, 2001).

Mozambique es un país endémico de malaria, donde toda la población está expuesta a la enfermedad (Boletim Epidemiológico Semanal, 2003). En la ciudad de Maputo, capital del país, el 90,3% de la población urbana está afectada por malaria (Malaria Epidemiology in Mozambique, 2000).

La incidencia de malaria en el país ha aumentando en los últimos cinco años, como se puede observar en los datos presentados en la tabla 64, procedentes del Ministerio de Salud de Mozambique (Boletim Epidemiológico Semanal, 2003).

Tabla 64: Número de casos de malaria registrados en Mozambique en los últimos cinco años.

Año	Casos de malaria	Óbitos por malaria
1999	2.336.640	1.528
2000	3.443.172	2.036
2001	3.947.335	3.400
2002	4.554.324	4.190
2003	4.478.215	3.212

Este aumento de los casos de malaria presupone que los efectos secundarios de los tratamientos antimaláricos tengan también una mayor incidencia en la población, haciéndose necesario un mayor control de los posibles efectos irreversibles que pueden determinar en el oído interno o en otros órganos corporales.

Las grandes inundaciones provocadas en Mozambique por las lluvias de los años 1999/2000 así como el creciente aumento de la resistencia del Plasmodio falciparum a la Cloroquina, han determinado una mayor incidencia de la malaria en la población. Esta situación ha sido reflejada en un *Despacho do Ministro da Saúde de Moçambique* (Boletim da República, 2002) donde se dice que el 48% de todas las consultas externas y el 63% de los ingresos pediátricos en los hospitales rurales y generales del país fueron debidos a la malaria. Además, se hace referencia a que el 26,7% de los fallecimientos producidos en los hospitales se debieron a la malaria.

En el período en que se realizó este estudio, Enero 2002 - Junio 2003, fueron ingresados 12.449 pacientes por un cuadro de malaria severa en los Servicios de Urgencias de Medicina (5.172 pacientes) y de Pediatría (7.277 pacientes) del Hospital Central de Maputo. Estos casos de malaria severa representan tan sólo un pequeño porcentaje de todos los casos de malaria que se registran cada año en Mozambique. En este sentido, Taylor-Robinson (2001) dice que los casos de malaria severa que son registrados en las áreas endémicas de esta enfermedad representan tan sólo una pequeña proporción de todos los casos de malaria no complicada.

En el Hospital Central de Maputo se asisten muchos otros pacientes afectados de malaria que no reúnen los criterios clínicos para ser ingresados (cefaleas, artralgias, fiebre elevada, astenia, confusión, dificultad para desplazarse, mal estado general). A estos pacientes se les indica el tratamiento domiciliario que deben seguir y se les cita a consultas externas para el control de la parasitemia.

En los lactantes, la sintomatología más característica de un cuadro de malaria severa es la somnolencia, la pérdida de apetito, los vómitos y la fiebre elevada (entre 38,5 y 40°C), que puede ser continua, intermitente o irregular (Boulos, 2001).

Debemos destacar también que existe un número no determinado de pacientes afectados de malaria que no son asistidos ni controlados en los centros sanitarios del país, ni por personal sanitario. Estos pacientes suelen automedicarse, situación favorecida por la política del Ministerio de Salud, que pone a disposición de la población, incluso en comercios, los fármacos antimaláricos para que los pacientes con síntomas puedan acceder rápidamente al tratamiento. Sin embargo, esta distribución no controlada puede llevar al paciente a tomar dosis superiores a las establecidas en el Protocolo de Lucha Antimalárica vigente en el país, pudiendo también suceder que el paciente tenga una predisposición genética para desarrollar un cuadro de ototoxicidad, o sea portador de enfermedades sistémicas que predisponen al cuadro ototóxico.

Nuestro estudio se ha basado en 725 pacientes que fueron escogidos aleatoria y consecutivamente de entre los ingresados en el Hospital Central de Maputo por un cuadro de malaria severa, durante el período de 18 meses. El criterio de elección de los pacientes sólo tuvo en consideración la limitación de los recursos materiales y humanos del Servicio de Otorrinolaringología para aplicar el protocolo de estudio programado. Se excluyeron, sin embargo, los pacientes que habían presentado un cuadro de malaria cerebral, ya que esta puede lesionar las áreas centrales de la audición, los que tenían alguna patología del oído medio, y los que referían antecedentes de hipoacusia, provocadas habitualmente por episodios de sarampión, de meningitis, por tratamiento de tuberculosis o por otitis medias de repetición.

De los 725 pacientes estudiados, 565 (78%) presentaron un cuadro de hipoacusia neurosensorial que hemos atribuido a los efectos secundarios del tratamiento antimalárico recibido. El tratamiento se adaptó siempre a lo establecido desde el año 2002 en el Protocolo Nacional de Lucha contra la Malaria de Mozambique (Boletim da República, 2002).

La edad media de los pacientes estudiados fue de 21,4 años, con edades extremas entre los 8 meses y los 80 años. Hemos agrupado a los pacientes de acuerdo a los intervalos de edad que considera la organización sanitaria del país (Instituto Nacional de Estadística, 2003). El mayor porcentaje de pacientes correspondió al grupo de edad comprendido entre los 15 y los 45 años, siendo este grupo el que podemos considerar “más activo” y de “mayor riesgo para contraer la malaria” en Mozambique, ya que corresponde a la población con mayor actividad laboral y educacional. Además, la esperanza de vida al nacer está cifrada en 45 años por el Instituto Nacional de Estadística (2003) y en 38,5 años por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (2004).

En un estudio realizado en Malawi, Pasha y cols. (2003) señalaron que la principal causa de muerte de los niños en edad escolar (de entre 5 y 18 años) era la malaria.

En otro estudio realizado en Kenia con niños afectados y no afectados de malaria (Carter y cols., 2003) se demostró que la capacidad para adquirir el lenguaje era menor en el grupo de niños que tenían la enfermedad. Los autores concluyeron que la malaria debe ser considerada como uno de los factores que determinan la disminución de la capacidad para adquirir el lenguaje en niños.

La distribución por sexos de los pacientes estudiados fue equilibrada, con escasas diferencias que no presentaron una significación estadística. En la bibliografía consultada no hemos encontrado ninguna referencia a que el género de la población sea un factor que predispone a padecer la enfermedad.

POLITICA ANTIMALÁRICA

La actual política antimalárica se fundamenta en tres aspectos: el tratamiento, las medidas de control y de prevención y el desarrollo de vacunas.

El tratamiento, mediante fármacos antimaláricos, sigue siendo el método más utilizado para combatir la malaria (Cravo y do Rosario, 2002) y en este sentido se continúan haciendo esfuerzos para desarrollar nuevos fármacos (Moorthy y cols., 2004; Allouche y cols., 2004). En Mozambique existe un importante y reconocido centro de investigación de la malaria, situado en el distrito de Manhica, que estudia, entre otros aspectos, la eficacia de los tratamientos antimaláricos en la población y la eficacia de la asociación de antimaláricos, que según el estudio, elimina la parasitemia el día 14 (Abacassamo y cols, 2004).

La Cloroquina era el fármaco de primera línea para el tratamiento de la malaria hasta que estudios de monitorización de la resistencia del Plasmodio falciparum a dicho tratamiento demostró una resistencia media del 59%, variando del 86% en Moamba al 38% en Montepuez (Boletim da República, 2002). En el mismo informe se hace referencia a una eficacia terapéutica del Fansidar® (sulfadoxina-pirimetamina) del 95,6%, no existiendo datos fiables de la eficacia de los otros antimaláricos utilizados en Mozambique. Sin embargo, la sulfadoxina-pirimetamina, que es el fármaco de elección para tratar la malaria no complicada por Plasmodio falciparum en muchos países de África, está disminuyendo su efectividad debido al incremento de resistencia (Allouche y cols., 2004). Según los mismos autores, África incluye muchos de los países más pobres del mundo y por lo tanto el coste de los fármacos antimaláricos es un factor trascendental en su implantación.

La obtención de una vacuna contra esta enfermedad no se ha logrado todavía, aunque muchos centros de investigación trabajan en su obtención (Donovan, 2003). Existen tres objetivos intermedios en la investigación de una vacuna antimalárica: inducir una adecuada respuesta inmunológica, identificar los antígenos de protección de los estadios inmunitarios específicos, y combinar con éxito los candidatos inmunógenos (Moorthy y cols., 2004). Durante los 5 últimos años se han realizado una serie de ensayos clínicos con diferentes tipos de vacunas que actuaban en diferentes fases del ciclo de vida del Plasmodio falciparum (Moorthy y cols., 2004). Entre estos grupos de investigación se encuentra el Centro de Investigaciones de Manhica, en Mozambique.

Aunque existen algunos avances en la obtención de una vacuna antimalárica que actúe en la fase merozoítica del parásito (Stoute y cols., 1995; Seder y Hill, 2000; Kurtis y cols., 2001;

Taylor-Robinson, 2002a, 2002b y 2003), sería importante la obtención de una vacuna que eliminase el parásito en la fase pre-eritrocitaria, siendo este un objetivo de la biología molecular (Taylor-Robinson, 2001).

En este sentido, la reciente identificación de receptores moleculares implicados en la cito-adherencia de los eritrocitos parasitados en la placenta puede conducir al desarrollo de nuevas terapias antimaláricas y de vacunas en mujeres embarazadas (Cot y Deloron, 2003).

Respecto al control y prevención de la malaria, en Abril del año 2000 se adoptó la “*Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa*” (Global Malaria, 2001) que proponía una serie de estrategias que permitieran asegurar que en el año 2005 se cumplieran los siguientes objetivos:

1. que al menos el 60% de los pacientes afectados de malaria tengan acceso al tratamiento adecuado en las primeras 24 horas de iniciados los síntomas,
2. que al menos el 60% de las personas con riesgo de ser afectadas de malaria, especialmente los niños menores de 5 años y las mujeres embarazadas, se beneficien de las medidas de prevención individuales y comunitarias, tales como las redes tratadas con insecticidas, entre otras,
3. que al menos el 60% de las mujeres embarazadas con riesgo de ser afectadas de malaria, especialmente las primíparas, tengan acceso a quimioprofilaxis o a tratamiento preventivo intermitente.

La revisión de la política antimalárica del Ministerio de Salud de Mozambique (Boletim da República, 2002) determinó las siguientes líneas:

- Diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de los casos de malaria,
- Utilización de terapia combinada,
- Utilización de Cloroquina para el tratamiento comunitario,
- Utilización de la asociación Amodiaquina y Fansidar® como fármacos de primera línea para los casos de malaria no severa,
- Utilización de la asociación Artesunato y Lamufantrina (Coartem®) para los casos de resistencia demostrada a los fármacos de primera línea,
- Utilización de Quinina parenteral para los casos de malaria severa,

- Un sistema de referencia para los casos de malaria severa para unidades sanitarias más diferenciadas, con la aplicación de la primera dosis de Quinina (cuando técnicamente es posible).

La estrategia propuesta por el Ministerio de Salud (Boletim da República, 2002) para el manejo clínico de la malaria, centrada en el diagnóstico precoz y en el tratamiento adecuado de todas las formas de malaria, se basa en:

- Educar a la comunidad para el reconocimiento de los signos clínicos de la malaria, poniendo a disposición de los agentes comunitarios, líderes comunitarios y religiosos, comerciantes y otros, la Cloroquina, promoviendo su utilización precoz en los episodios febriles agudos, mientras se dirigen a la unidad sanitaria más próxima, como forma de reducir la proporción de enfermos que inician tardíamente el tratamiento. De igual modo será educada la comunidad para el reconocimiento de los signos de gravedad de la malaria, que permita la actuación adecuada de los cuidados de salud en las unidades sanitarias,
- Ampliar la red de diagnóstico de laboratorio de la malaria en las unidades periféricas del Servicio Nacional de Salud,
- Recomendar la terapia combinada en las unidades primarias, siempre que exista un diagnóstico de laboratorio de la malaria. Toda actuación en los niños se debe basar en el Programa de Atención Integral de las Enfermedades de la Infancia,
- La Quinina parenteral, eventualmente derivados de la Artemisina, deben estar disponibles a nivel primario para el tratamiento pre-referencia de los casos de malaria severa,
- La Quinina parenteral se mantiene como fármaco de elección para la malaria severa en las unidades de referencia,
- Las unidades sanitarias más diferenciadas, específicamente los hospitales centrales y provinciales, dispondrán de otras alternativas terapéuticas para el manejo de la malaria severa,
- Se aconseja la quimioprofilaxis con Mefloquina en los individuos no protegidos y que se desplazan a áreas endémicas de malaria.

Esta política está especialmente dirigida al tratamiento de la enfermedad y al diagnóstico precoz, pero sería aconsejable algunas medidas de prevención, como la instauración de tratamiento preventivo intermitente en los niños menores de 5 años y en las mujeres embarazadas, incrementar la utilización de redes mosquiteras en puertas, ventanas y camas, evitar la formación de charcos, fomentar la utilización de repelentes y desinfectar las áreas donde hay núcleos de población, de acuerdo al programa “*Rock Back malaria*” (Africa Malaria Day, 2003).

La quimioprofilaxis antimalárica es motivo de controversia, no siendo aconsejada a personas que viven en las áreas endémicas. Tiene su eficacia en personas que no viven en áreas endémicas y según algunos autores, en las mujeres embarazadas en áreas endémicas, aunque esta indicación sea también motivo de controversia (Phillips-Howard y Bjorkman, 1990; Baird y cols., 2003).

En 1998 fue introducido en Kenya el tratamiento preventivo intermitente con Fansidar® en mujeres embarazadas, mediante una dosis administrada entre las semanas 16-27 y otra entre las semanas 28-34 de gestación (van Eijk y cols., 2004a). Este protocolo ha demostrado ser efectivo reduciendo la malaria placentaria y la incidencia de recién nacidos de bajo peso (van Eijk y cols., 2004b).

La Organización Mundial de la Salud – UNICEF -, a través del programa Malaria – Control and Immunization (Nafo-Traore y cols., 2004) preconizan que el tratamiento antimalárico profiláctico intermitente en los primeros años de la vida, coincidente con las primeras vacunas, puede ser de una gran eficacia en las personas que habitan en áreas endémicas de malaria

OTOTOXICIDAD DE LOS ANTIMALÁRICOS

Aunque el riesgo de mortalidad de la malaria es elevado, no es menos preocupante la morbilidad que determinan los tratamientos antimaláricos. La mayor parte de los fármacos antimaláricos tienen capacidad para producir ototoxicidad, entre otros efectos secundarios.

Así, para Abelló y Quer (1992), la Quinina y sus derivados causan ototoxicidad cualquiera que sea la vía de administración.

El efecto ototóxico de los antimaláricos pueden afectar tanto a la cóclea como al vestíbulo, independientemente de las dosis y de la gravedad del cuadro clínico que manifieste el paciente. Existen sin embargo factores intrínsecos y/o extrínsecos que pueden hacer más susceptibles a los pacientes.

Se han descrito al menos 130 sustancias capaces de causar ototoxicidad, siendo las más comúnmente referidas en la literatura los salicilatos, la quinina, los aminoglucósidos (estreptomicina, dihidroestreptomicina, kanamicina, neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, sisomicina), los antineoplásicos (cisplatino) y los diuréticos de asa (furosemida y ácido etacrínico) (Palomar García y cols., 2001).

Gradenigo y Wittmaack (citados por Jung y cols., 1993), refirieron que la ototoxicidad determinada por los fármacos antimaláricos se debía a un fenómeno de vasoconstricción que afectaba a la estría vascular y en la membrana basilar.

De Diego Sastre y cols. (1998) refieren que el efecto ototóxico de la Quinina y de la Cloroquina se debe a las alteraciones degenerativas que se producen en el órgano de Corti y en la estría vascular. Consideran además que estos dos antimaláricos actúan selectivamente sobre la cóclea.

Abelló y Quer (1992) señalan que la Quinina y sus derivados producen la degeneración de las células ciliadas del órgano de Corti. Esta degeneración se inicia en las células ciliadas externas, por lo que el fenómeno de reclutamiento se manifiesta precozmente (Berninger y cols., 1998). Consideran además las diferentes capacidades de tolerancia a las dosis de los antimaláricos y los factores de riesgo individuales, que aumentan si el paciente tiene patología renal asociada. Estos autores recomiendan realizar exámenes audiométricos frecuentes, y el despiste de los síntomas de ototoxicidad (hipoacusia neurosensorial, zumbidos, vértigos, náuseas, vómitos, nistagmo).

Henley y Rybach (1993) y Escajadillo (2002) consideran que la lesión otológica producida por la Quinina se localiza a nivel del ganglio espiral y en menor proporción en el epitelio neurosensorial. Refieren estos autores que la administración del fármaco durante el primer

trimestre del embarazo puede dar lugar a un cuadro de hipoacusia congénita e hipoplasia coclear.

Actualmente se considera que la acción de los antimaláricos es muy semejante a la de los salicilatos, tanto en sus manifestaciones clínicas cómo en sus mecanismos fisiopatológicos.

Así, los antimaláricos:

- Destruyen las células ciliadas externas,
- Pueden suprimir los potenciales microfónicos cocleares,
- Provocan vasoconstricción a nivel del órgano de Corti y de la estría vascular,
- Interfieren con las plaquetas, pudiendo provocar hemorragias a nivel del órgano de Corti, un cuadro de púrpura trombocitopénica o de coagulación intravascular diseminada,
- Inhiben la síntesis de las prostaglandinas mediante la inhibición del enzima fosfolipasa A2.

Estos mecanismos fisiopatológicos justificarían la ototoxicidad en individuos exentos de patología mitocondrial, ya que en individuos con este tipo de patología, cualquier pequeña dosis de fármaco ototóxico tiene efectos lesivos irreversibles (Fischel-Ghodsian, 1999b).

La lesión coclear de causa ototóxica afecta primero a las células ciliadas externas de la base de la cóclea y luego a las del ápex. Por este motivo quedan afectadas precozmente las frecuencias altas, generalmente las frecuencias de 4000, 6000 y 8000Hz, con un escotoma en los 4000Hz, lo cuál da imágenes características en el registro audiográfico, como la mostrada en la figura 11 del apartado Introducción.

La alta incidencia de malaria en Mozambique, y por lo tanto de pacientes que pueden ser tratados con fármacos antimaláricos, nos hace presuponer que existe una población importante de pacientes con secuelas ototóxicas producidas por el tratamiento.

En un estudio retrospectivo realizado en pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central de Maputo (Branco Neves, 2002) ya habíamos llamado la atención en que el 65,8% de los casos diagnosticados de hipoacusia neurosensorial irreversible se habían producido después de un tratamiento con fármacos antimaláricos. No hemos encontrado en

la bibliografía consultada otros estudios que hagan referencia a este problema en Mozambique, incluso sabiendo que la malaria tiene una mayor incidencia no tan sólo en las zonas periféricas de la ciudad de Maputo sino en otras poblaciones del país. Cabe destacar que en la revisión de la política antimalárica realizada por el Ministerio de Salud en el año 2002 (Boletim da República, 2002) no se consideran los efectos secundarios de los tratamientos.

Las manifestaciones de ototoxicidad que producen los antimaláricos, especialmente la Quinina y la Cloroquina, son inicialmente la hipoacusia neurosensorial, acompañada de vértigos, náuseas, vómitos, alteraciones visuales, acúfenos, alteraciones del comportamiento y alteraciones hematológicas (como anemia y trombocitopenia).

De Diego Sastre y cols. (1998), consideran que la Quinina y la Cloroquina son los fármacos antimaláricos de mayor ototoxicidad, dando como primera manifestación clínica los acúfenos, seguidos de la hipoacusia.

Para Kalkinis y cols. (2002), la ototoxicidad producida por la Quinina se manifiesta por zumbidos y por hipoacusia neurosensorial reversible, pero que en ocasiones puede ser irreversible, con un escotoma a los 4000Hz.

Smith (1999) refiere como efectos secundarios de los antimaláricos la hipoacusia neurosensorial, los zumbidos, las alteraciones de la visión, las convulsiones y las alteraciones del comportamiento.

OTOTOXICIDAD DE LOS ANTIMALÁRICOS A NIVEL COCLEAR: HIPOACUSIAS NEUROSENSORIALES

En nuestro estudio hemos observado que de los 725 pacientes afectados de malaria severa, y que fueron tratados de acuerdo a la política antimalárica determinada por el Ministerio de Salud de Mozambique, 565 (78%) manifestaron un cuadro de hipoacusia neurosensorial. Este porcentaje demuestra que la ototoxicidad a nivel coclear que producen los antimaláricos es importante y debe ser considerada como un problema sanitario grave en las zonas endémicas de malaria, a pesar de no estar referida en la literatura con el mismo

énfasis que la ototoxicidad producida por otros fármacos, cómo los aminoglucósidos y los anti-neoplásicos (Palomar García y cols., 2001).

La ototoxicidad a nivel coclear de los antimaláricos hace referencia a la lesión que producen inicialmente en las células ciliadas externas, alterando por lo tanto las frecuencias agudas. Las células ciliadas internas y las células de soporte se lesionan más tardíamente, siendo el nervio auditivo el último en afectarse (Anda Fernández y Pujolàs Graboleda, 2002).

La lesión ototóxica coclear puede ser permanente o temporal, como describieron Stringer y cols. (1993), afirmando además que en el caso de la Quinina es dosis-dependiente. Sin embargo, si el paciente tiene susceptibilidad individual, pequeñas dosis del antimalárico pueden dar lugar a acúfenos e hipoacusia, aunque raramente ésta es permanente.

Smith (1999) recomienda que antes de usar antimaláricos se pregunte al paciente si tiene algún problema de salud conocido, como enfermedades hematológicas, enfermedades hepáticas, enfermedades neurológicas, incluidas las convulsiones, enfermedades gastro-intestinales, deficiencia de G6PD, psoriasis, enfermedades cardíacas, enfermedades auditivas hereditarias, hipoglucemia, etc. Refiere también que los efectos secundarios de los antimaláricos pueden ser de mayor gravedad si el paciente está tomando determinados medicamentos tales como β -bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, otros antimaláricos, sulfamidas, antineoplásicos o drogas antivirales.

A pesar de estas recomendaciones, su aplicación en Mozambique es difícil ya que la mayoría de los pacientes que acuden al hospital con un cuadro de malaria severa no presentan las condiciones para informar de estos aspectos, por lo que el riesgo de padecer efectos secundarios provocados por los antimaláricos está aumentado.

Tange y cols. (1997) realizaron un estudio en pacientes afectos de malaria tratados con Quinina. Observaron que entre los efectos secundarios del tratamiento se encontraba la hipoacusia severa, pero, en estos casos, el registro audiográfico se normalizaba al cabo de una semana.

De los 96 pacientes de nuestro estudio que acudieron a la visita control un mes después del alta hospitalaria, 38 manifestaban todavía un cuadro de hipoacusia neurosensorial de diferentes grados, demostrado mediante un examen audiométrico.

Diferentes estudios de los efectos secundarios de los antimaláricos han demostrado que la Quinina y la Cloroquina, ya sean asociadas o en monoterapia, son los antimaláricos con mayor riesgo de ototoxicidad.

Jung y cols. (1993) refieren que el primer efecto secundario de la Quinina es la hipoacusia neurosensorial bilateral y simétrica, pudiendo ser reversible si no existen factores concomitantes agravantes, mientras que De Diego Sastre y cols. (1998) consideran que la Quinina y la Cloroquina provocan acúfenos como primera manifestación de ototoxicidad, seguidos de hipoacusia neurosensorial.

Casi todos los pacientes con malaria sufren los efectos ototóxicos del tratamiento antimalárico bajo la forma de hipoacusia neurosensorial, que generalmente es transitoria (Briggs, 2001), pero que puede ser también irreversible, incluso en los casos en que las dosis del antimalárico están dentro de los parámetros clínicos.

Para Oliveira (1999), los efectos ototóxicos de los antimaláricos pueden manifestarse incluso algunos meses después de concluido el tratamiento. Para Restrepo Suárez (1999) pequeñas cantidades de Cloroquina pueden encontrarse en el plasma, eritrocitos y orina incluso 5 años después de la última dosis.

Para evaluar la audición de los pacientes estudiados se utilizó la audiometría tonal convencional, la audiometría comportamental y la impedanciometría. No se utilizaron otros métodos diagnósticos, cómo los potenciales evocados, las otoemisiones acústicas o la audiometría de altas frecuencias ya que no se dispone de ellos en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central de Maputo.

El diagnóstico de ototoxicidad en Mozambique no siempre se realiza ya que la disminución de la audición es ligera o se restringe a las frecuencias altas, afectando sólo a la capacidad de oír sonidos de tonos altos y tonos musicales. Muchos pacientes pueden tener una alteración de la audición, pero no consideran necesario ir al Hospital porque no está afectada el área conversacional. Sólo cuando existe una disminución de la audición que dificulta la comunicación, o existen zumbidos, vértigos u otros síntomas asociados que perturban la vida normal del individuo, los pacientes solicitan ayuda (Uretsky, 2002a).

En nuestro estudio hemos observado que el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial fue superior en el grupo de las mujeres y en los grupos de mayor edad. Sin embargo, las hipoacusias mostraron una tendencia a aumentar, aunque sin significación estadística, a medida que aumentaba la edad en el grupo de pacientes de sexo masculino.

La caracterización de una hipoacusia se puede realizar desde distintos criterios (Vallejo Valdezate y Gil-Carcedo García, 2003), como son el topográfico (hace referencia al lugar donde asienta la lesión), el cuantitativo (se refiere a la cuantificación de la pérdida de la audición), el evolutivo, el cronológico (momento de aparición) y el locutivo (relacionado con la adquisición del lenguaje).

Nosotros hemos utilizado el criterio cuantitativo para clasificar a los pacientes que presentaban una hipoacusia neurosensorial. Según este criterio, existen cuatro tipos fundamentales de hipoacusias:

- Las hipoacusias leves, cuando la pérdida es menor de 30 dB,
- Las hipoacusias moderadas, cuando las pérdidas dejan el umbral de la audición entre 30 y 50 dB,
- Las hipoacusias graves, cuando la pérdida es de más de 50 dB y menos de 80 dB,
- Las hipoacusias profundas, cuando la pérdida es superior a los 80 dB.

Se considera que las hipoacusias moderadas no permiten escuchar ciertas notas musicales u otros sonidos de frecuencias altas, pero los afectados mantienen el área conversacional y por lo tanto una capacidad de comunicación relativamente normal. Por este motivo, muchos de estos pacientes no solicitan ayuda (Uretsky, 2002a). En contraposición, las hipoacusias severas y profundas son limitantes del área conversacional.

Los grados de hipoacusia que presentaron los pacientes de este estudio fueron ligera, el 47,9%, moderada, el 33,8%, severa, el 14,4%, y profunda, el 3,9%. Además, debemos destacar que el 7,6% de los pacientes presentaron una hipoacusia de tipo irreversible, que a su vez eran mayoritariamente de grado severo o profundo.

El grado de hipoacusia aumentó con el aumento de la edad de los pacientes, y en los pacientes de sexo femenino se observó un mayor grado de hipoacusia respecto a los de sexo masculino.

En los casos de hipoacusias irreversibles no se encontró una relación estadísticamente significativa respecto al género de los pacientes. Sin embargo, en los pacientes de sexo masculino se detectó un mayor número de hipoacusias irreversibles en los grupos de mayor edad.

Los tratamientos antimaláricos que fueron indicados a los pacientes de este estudio se adecuaron a los protocolos vigentes establecidos en el país. Los fármacos más utilizados fueron la Quinina asociada al Fansidar® (37,7% de los pacientes) y la Quinina (33,8% de los pacientes).

Las dosis y el tiempo de administración de los fármacos antimaláricos se adecuaron también a las indicaciones establecidas en el actual Protocolo Nacional de Lucha Contra la Malaria de Mozambique. Tan sólo detectamos un caso de un paciente adulto que había ingerido 4 comprimidos de Fansidar®, siendo la dosis recomendada de 3 comprimidos para adultos. Este paciente, de 60 años, presentó un cuadro de hipoacusia neurosensorial severa (60dB), bilateral y simétrica.

Diferentes causas pueden interferir en la obtención de concentraciones adecuadas de un antimalárico. Así, en un reciente estudio realizado en Francia se ha observado que el tratamiento consensuado con Quinina en pacientes afectados de malaria por Plasmodio falciparum no garantiza su adecuada concentración en sangre, dando lugar a cardiotoxicidad e hipoglucemia (Roger y cols., 2002).

Aunque en este estudio sólo hay 12 casos de pacientes cuyas madres habían sido tratadas con antimaláricos durante el embarazo, en todas ellas el tratamiento utilizado había sido la Cloroquina (40%), la Cloroquina asociada a la Quinina (20%) y la Quinina asociada al Fansidar® (40%). De estos 12 niños, 8 (66,7%) presentaron una hipoacusia neurosensorial irreversible y 7 (58,3%) fueron diagnosticados de hipoacusia de grado profundo.

La Quinina es el fármaco de primera elección en Mozambique en los casos de malaria severa y resistente a la Cloroquina y no como tratamiento coadyuvante que refieren algunos autores (Kalkanis y cols. 2002). Sus efectos ototóxicos pueden manifestarse inmediatamente después del tratamiento, como hemos constatado en este estudio, o más tardíamente ya el fármaco tiene una vida media larga y un período de latencia ototóxico prolongado (Oliveira, 1999; Taylor y White, 2004). Se ha referido que la Quinina afecta la audición cuando la concentración plasmática del fármaco alcanza los 2mg/lt., por lo que es necesario prestar especial atención en las dosis utilizadas (Claessen y cols., 1998).

Algunos autores refieren que la Quinina puede ser ototóxica cuando es utilizada en dosis elevadas y durante mucho tiempo, aunque generalmente estos efectos ototóxicos son reversibles (Grant, 1999).

Kalkanis y cols. (2002), refieren que la Quinina es ototóxica y puede producir zumbidos, hipoacusia (raramente irreversible), cefaleas, náuseas, vómitos y alteraciones de la visión.

Jung y cols. (1993) consideraron como efectos ototóxicos de la Quinina, los vértigos, los zumbidos y la hipoacusia neurosensorial reversible y transitoria, considerando también esta manifestación de ototoxicidad como la que aparece primero, después del inicio del tratamiento con altas dosis de Quinina.

En este estudio, los pacientes tratados con Quinina presentaron una mayor incidencia de hipoacusias, destacando que los pacientes de sexo femenino presentaron más hipoacusias y de mayor grado respecto a los pacientes de sexo masculino. Además, se observaron más hipoacusias y mayor grado de las mismas en los grupos de mayor edad. Cabe destacar que no encontramos una relación estadísticamente significativa entre las hipoacusias irreversibles y el tratamiento con Quinina.

La Cloroquina había sido el fármaco de primera elección por su bajo coste y buena tolerancia. Continúa siendo un fármaco de primera línea en el tratamiento de la malaria por *Plasmodio vivax* (Taylor y White, 2004). Sin embargo, actualmente es inefectivo en muchos países de malaria endémica debido a la resistencia que ha adquirido el *Plasmodio falciparum* a dicho fármaco (Olliaro y Taylor, 2004).

En Mozambique está indicado cómo quimioprofilaxis en las mujeres embarazadas (Formulario Nacional de Medicamentos, 1999). No debe indicarse en personas con déficit de G6PD, entre otras contraindicaciones.

Entre sus efectos secundarios se han descrito la ototoxicidad, las alteraciones de la visión, la anemia, la trombocitopenia, las alteraciones del comportamiento y las convulsiones. También se han descritos casos de prurito como un efecto adverso común de la Cloroquina en pacientes de África (Taylor y White, 2004)

La Cloroquina utilizada a dosis habituales para tratar la malaria puede provocar lesiones de la retina mientras que dosis superiores pueden provocar hipoacusia permanente (Shlafer, 2002). En la dosificación hay que tener en cuenta que los recién nacidos y los niños son especialmente sensibles a la Cloroquina. No es tan solo la droga antimalárica que probablemente de mayor número de efectos secundarios sino también la que tiene mayor riesgo a dosis elevadas. Un comprimido de 300mgr. puede ser letal en un recién nacido y por lo tanto se aconseja que este siempre fuera del alcance de los niños (Smith, 1999).

En nuestro estudio el tratamiento con Cloroquina, en monoterapia o en asociación con otros antimaláricos, fue utilizado en el 4% de los pacientes, determinando mayor grado de hipoacusias, más casos de hipoacusias severas y profundas y mayor incidencia de hipoacusias del tipo irreversibles. El número de hipoacusias también fue superior con este fármaco, pero aunque la relación fue positiva no tuvo significación estadística.

La Cloroquina se utiliza también en el tratamiento de la artritis reumatoide y del lupus eritematoso, aunque a dosis superiores a las indicadas para tratar la malaria (Restrepo-Suárez, 1991; Callen, 2002; Borba y cols., 2004). En estos casos existe riesgo de lesiones oculares graves que pueden llevar a la pérdida completa de la visión (Chloroquin. Health Answers Australia, 2002), aunque este efecto se ha descrito también en pacientes tratados con Cloroquina a las dosis terapéuticas antimaláricas, por lo que debemos tener en cuenta este importante efecto secundario cuando se utiliza este tratamiento.

La Artemisina y el Fansidar® (sulfadoxina-pirimetamina) son fármacos antimaláricos a los cuáles la OMS no les atribuye efectos secundarios ototóxicos (WHO. The use of antimalarials drugs, 2000).

El Fansidar® es el fármaco de elección para tratar los cuadros de malaria por Plasmodio falciparum no complicada en muchos países de África (Ringwald, 2004). Sin embargo, se está detectando un número creciente de resistencias del parásito a este fármaco lo que determinará su ineficacia en un plazo relativamente corto de tiempo en África (Allouche y cols., 2004; Olliaro y Taylor, 2004). El Fansidar® se tolera bien como tratamiento y como tratamiento preventivo intermitente en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se suele indicar como profilaxis ya que puede provocar necrosis epidérmica y Síndrome de Stevens Johnson (Taylor y White, 2004).

La Artemisina y sus derivados pueden tener un impacto importante en el control de la malaria ya que tienen una considerable eficacia y un buen intervalo de seguridad. No se han identificado efectos adversos relacionados con las dosis en humanos y raramente producen reacciones alérgicas (Taylor y White, 2004). La eficacia y la vida media del fármaco (menos de 1 hora) permite protección contra las resistencias (Olliaro y Taylor, 2004).

En este estudio, el porcentaje de pacientes que manifestaron un cuadro de hipoacusia neurosensorial fue inferior en los tratados con Artemisina (en el 2,6% de los pacientes) y con Artemisina y Fansidar® (en el 7,9% de los pacientes). Aunque el Fansidar® es considerado el fármaco de elección en los casos de malaria no grave en el Protocolo Nacional de Lucha contra la Malaria (Boletim da República, 2002), en nuestro estudio no se determinó una disminución estadísticamente significativa del número de casos de hipoacusias neurosensoriales, posiblemente porque el número de pacientes tratados con este fármaco fue pequeño (en el 2,1% de los pacientes). La utilización de la Artemisina en monoterapia en los pacientes de este estudio ha sido limitada debido a su indicación a los casos de malaria resistente no severa, a su tiempo de administración, a la posibilidad de recidivas en el día 14 y a su elevado coste.

La Artemisina y la Artemisina asociada al Fansidar® fueron también los tratamientos que determinaron un menor grado de hipoacusia en los pacientes estudiados y la Artemisina menos casos de hipoacusias irreversibles. Estos datos estarían parcialmente de acuerdo con lo referido en la literatura consultada (WHO. The use of antimalarials drugs, 2000). Sin embargo, cuando se asociaron a la Quinina o a la Cloroquina, el tratamiento combinado determinó mayor número y mayor grado de hipoacusias neurosensoriales. De estos resultados podemos deducir que la Artemisina y el Fansidar® pueden no estar exentos de

efectos ototóxicos sobre la cóclea y/o no son capaces de minimizar o anular los efectos ototóxicos de la Quinina y de la Cloroquina.

La asociación de fármacos antimaláricos al tratamiento con Quinina tiene como finalidad reforzar la capacidad de eliminación de la parasitemia, así como reducir el tiempo y las dosis de Quinina, ya que la duración del tratamiento es un factor importante en la aparición de los efectos ototóxicos (Anda Fernández y Pujolàs Graboleda, 2002).

Sin embargo, el porcentaje de aparición de hipoacusias neurosensoriales de los pacientes de este estudio fue superior, con significación estadística, no tan solo cuando se utilizó la Quinina en monoterapia sino también cuando se utilizaron los tratamientos con Quinina asociada a Fansidar® y con Quinina asociada a Fansidar® y a Artemisina. De igual modo, el tratamiento con Quinina asociada a Fansidar® determinó un mayor porcentaje de hipoacusias neurosensoriales y un mayor grado de las mismas a medida que aumentaba la edad de los pacientes.

La asociación de Artemisina y derivados con otros antimaláricos eficaces se considera una estrategia terapéutica óptima para combatir la malaria (Taylor y White, 2004).

La asociación de tres fármacos antimaláricos (Quinina, Artemisina y Fansidar®) determinó menos casos de hipoacusias neurosensoriales, pero más casos de hipoacusias neurosensoriales en los pacientes de los grupos de mayor edad. No se observaron casos de hipoacusias neurosensoriales irreversibles.

Aunque en la mayoría de los casos de este estudio, la hipoacusia fue bilateral y simétrica, se observaron también algunos casos de hipoacusia neurosensorial unilateral, lo cual no excluye la causa ototóxica, como han referido Portmann y Portmann (1993), Oliveira (1999) y Haybach (2002).

El alto porcentaje de hipoacusias neurosensoriales determinadas en este estudio se puede justificar en los efectos ototóxicos que tienen algunos de los fármacos establecidos en el Protocolo de Lucha contra la Malaria del país. Sin embargo, no podemos descartar los posibles casos de susceptibilidad individual ni los pacientes que han recibido anteriormente

otro tratamiento antimalárico, el cuál puede permanecer activo durante largos periodos de tiempo (Oliveira, 1999; Restrepo-Suárez, 1991).

La repetición de los tratamientos con antimaláricos es una situación relativamente frecuente en Mozambique, que se da especialmente en los casos en que los pacientes realizan automedicación, sin control por personal sanitario.

OTRAS MANIFESTACIONES DE OTOTOXICIDAD DE LOS ANTIMALÁRICOS: SÍNTOMAS ASOCIADOS.

La ototoxicidad de los antimaláricos puede afectar también al aparato vestibular del oído interno, mediante la lesión de las células ciliadas del vestíbulo, y de los conductos semicirculares (Black y Pesznecker, 1993; Haybach, 2002).

Haybach (2002) considera que la aparición de síntomas vestibulares, vertiginosos, depende del grado de la lesión, del modo de instauración y de la lateralidad de la lesión. Así, una lesión unilateral, de instauración lenta, puede no provocar síntomas de vértigos, mientras que una lesión de instauración brusca puede producir vértigos acentuados, vómitos y nistagmo, que obliga al paciente a permanecer postrado durante algún tiempo. Una lesión ligera no produce vértigos, pero puede producir cefaleas, sensación de oído lleno, desequilibrio, incapacidad para caminar y trastornos visuales.

Las otras manifestaciones ototóxicas, tanto vestibulares como cocleares, consideradas en este estudio fueron los zumbidos, los vértigos, los vómitos y las náuseas, que se presentaron en 251 de los pacientes (34,6%).

La aparición de estos síntomas asociados no presentó una relación estadísticamente significativa respecto al género de los pacientes estudiados. Sin embargo, hemos podido comprobar que los síntomas eran más frecuentes en los grupos de mayor edad cuando considerábamos independientemente a los pacientes de sexo femenino y de sexo masculino.

Los zumbidos fueron la manifestación ototóxica asociada más frecuentes (48,2%), observándose en mayor proporción en el sexo femenino y en los grupos de mayor edad.

Se ha descrito que los zumbidos son de aparición precoz y generalmente desaparecen cuando se interrumpe el tratamiento, siendo la Quinina y la Mefloquina los fármacos antimaláricos que habitualmente provocan esta manifestación clínica (RNID. Malaria-antimalarial drugs and tinnitus, 2001).

En nuestro estudio, los pacientes tratados con Quinina, con Quinina asociada a Fansidar®, así como con Cloroquina, ya sea en monoterapia o en asociación con otros antimaláricos, manifestaron mayores proporciones de estos síntomas asociados.

Algunos de los síntomas asociados que hemos considerado en el estudio presentaron una relación estadísticamente significativa respecto al tratamiento antimalárico utilizado, como sucedió con los vómitos y los vértigos cuando los pacientes fueron tratados con Quinina, o con los zumbidos y los vértigos cuando los pacientes fueron tratados con Cloroquina, tanto en monoterapia como en terapia de asociación con otros antimaláricos.

La Quinina en monoterapia determinó mayor número de pacientes con vómitos y con vértigos, mientras que los zumbidos sólo se manifestaron en mayor proporción en el sexo femenino. Hubieron también más vómitos, menos vértigos y menos zumbidos con este tratamiento en los pacientes pertenecientes a los grupos de menor edad.

El Fansidar® no presentó ninguna relación estadísticamente significativa respecto a los síntomas asociados. Sin embargo, la asociación de Quinina y de Fansidar® determinó más vómitos, menos vértigos y menos zumbidos en los pacientes de los grupos de menor edad. Los zumbidos asociados a los vértigos se observaron en el 27,9% de los pacientes, siendo significativos en los pacientes tratados con Quinina y con Quinina y Fansidar®, manifestándose en mayor proporción en los pacientes de los grupos de mayor edad.

El tratamiento con Artemisina en monoterapia determinó un menor número de pacientes con vómitos, náuseas y zumbidos. La asociación de Artemisina a otros antimaláricos, como el Fansidar® y la Quinina, determinó menos casos de pacientes con síntomas asociados. Sin embargo, la asociación de Artemisina, Quinina y Fansidar® dio lugar a más casos de zumbidos en los pacientes de sexo femenino.

La Cloroquina, en monoterapia o asociada a otros antimaláricos, determinó mayor número de pacientes que manifestaron síntomas de vértigos y de zumbidos.

Estos datos indicarían que la Quinina y la Cloroquina fueron los fármacos antimaláricos con mayor capacidad para lesionar el vestíbulo, mientras que la Artemisina y el Fansidar® fueron los menos lesivos en estos efectos ototóxicos, aunque los vómitos han sido descritos como efectos secundarios de ototoxicidad para la Artemisina y el Fansidar® (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000).

Hemos observado algunos pacientes en nuestro estudio que manifestaron vómitos y náuseas acompañando a los otros síntomas asociados; en estos casos los síntomas desaparecieron algunos días después de terminado el tratamiento.

Las náuseas es uno de los efectos secundarios descritos para la Quinina, para la Cloroquina y para el Fansidar®. En nuestro estudio tuvieron una baja representación, posiblemente porque la situación clínica de los pacientes no permitía su manifestación.

ENFERMEDADES QUE SE ASOCIARON AL CUADRO DE MALARIA SEVERA DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

De los 725 pacientes estudiados, 324 (44,7%) presentaron alguna enfermedad asociada al cuadro de malaria aguda durante el período de tratamiento.

Las enfermedades asociadas consideradas en este estudio que tuvieron una mayor incidencia en los pacientes estudiados fueron la anemia (20,7%) y la trombocitopenia (17,7%), seguidas de las alteraciones del comportamiento (4,4%) y las hipoglucemias (0,6%). Se identificaron también otras enfermedades asociadas, como enfermedades dérmicas, broncopulmonares, cardio-vasculares, infecciosas, pero cuya representación porcentual fue escasa (2,6%) y por ello no analizamos de forma independiente.

Hemos observado que la aparición de estas enfermedades asociadas no tenía relación estadísticamente significativa con el género de los pacientes, pero sí con la presencia de

hipoacusias neurosensoriales. Sin embargo, se comprobó que los grupos de mayor edad presentaron un menor número de estas enfermedades asociadas.

La anemia es una de las manifestaciones clínicas de la malaria, provocada por la destrucción masiva de los eritrocitos parasitados. Sin embargo, también se ha atribuido a un efecto secundario del Fansidar® (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000), aunque en nuestro estudio, el tratamiento con Fansidar® en monoterapia determinó un menor número de casos de anemia.

La anemia fue más frecuente en nuestro estudio en los pacientes tratados con Quinina, mientras que hubieron menos casos de anemia en los pacientes tratados con Artemisina, tanto si fue asociada a Quinina y / o a Fansidar®, y en los pacientes tratados con Cloroquina, tanto en monoterapia como en asociación con otros antimaláricos.

La Quinina y la Quinina asociada a Fansidar® determinaron más cuadros de anemia en los grupos de menor edad.

Debemos destacar, aunque no hemos encontrado una justificación a este hecho, que los pacientes que presentaban anemia tenían una relación estadísticamente significativa con un menor grado de hipoacusia neurosensorial.

La trombocitopenia es un efecto secundario descrito para los antimaláricos, especialmente el Fansidar® (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000). En nuestro estudio hemos observado que existía una mayor proporción de trombocitopenia en los pacientes que recibieron tratamiento con Quinina asociada a Fansidar®.

La hipoglucemia ha sido descrita como un efecto secundario al tratamiento con Quinina, especialmente cuando se utiliza por vía endovenosa y durante el embarazo, ya que este antimalárico estimula la secreción de insulina a nivel de las células β del páncreas (WHO. The use of antimalarial drugs, 2000). Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre la hipoglucemia y los diferentes fármacos antimaláricos utilizados.

Shulman (1999) refirió ciertas alteraciones del comportamiento que se manifestaban como algias de origen psicosomático, las cuáles se agravaban en situaciones de stress que acompañaban al episodio de malaria.

En nuestro estudio hemos observado que el 4,4% de los pacientes presentaron alteraciones del comportamiento, siendo esta manifestación estadísticamente significativa en los pacientes que pertenecían a los grupos de mayor edad y que habían sido tratados con Quinina.

El Fansidar® fue el único tratamiento antimalárico utilizado que presentó una relación estadísticamente significativa con la presencia de las denominadas otras enfermedades asociadas, como fueron la broncopneumonia, la hipertensión arterial, la tuberculosis pulmonar, las enfermedades de vías respiratorias altas, la parotiditis, el retraso en el desarrollo psicomotor, la insuficiencia renal o el absceso hepático amebiano. Estas enfermedades pueden interferir en los factores predisponentes para la ototoxicidad, debido a la fragilidad del sistema inmunitario del paciente, o por el hecho de ser tratados con otros fármacos ototóxicos que potencien el riesgo de ototoxicidad del tratamiento antimalárico, lo que no se verificó en el presente estudio

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS.

Existen ciertos fármacos que se asocian al tratamiento antimalárico con Quinina, como sucede con la Doxaciiclina.

La Doxaciiclina es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas que se indica en asociación con la Quinina para evitar las posibles resistencias a este fármaco antimalárico.

Existen otros fármacos que pueden ser utilizados por los pacientes afectados de malaria debido a la simultaneidad con otras patologías. En nuestro estudio hemos encontrado algunos tratamientos con Penicilina, Gentamicina, Prometazina, Aspirina o Paracetamol, los cuáles deben ser tenidos en cuenta ya que algunos de ellos son ototóxicos o pueden ser un factor predisponente para la ototoxicidad de los antimaláricos.

PROTECCIÓN DE LA OTOTOXICIDAD DE LOS ANTIMALÁRICOS

Actualmente no existen tratamientos eficaces que permitan recuperar el oído interno de los efectos ototóxicos que producen los tratamientos antimaláricos. Sin embargo, investigaciones basadas en la capacidad de regeneración de las células ciliadas y en métodos de crecimiento de células nerviosas pueden determinar que en un futuro más o menos lejano se pueda aplicar en la regeneración de dichas células (Haybach, 2002). Cualquier individuo en Mozambique afectado de malaria que manifieste los síntomas propios de la enfermedad debe ser tratado con los fármacos antimaláricos, aunque tenga un elevado riesgo de sufrir los efectos ototóxicos de estos fármacos.

La protección ideal para esta situación sería la erradicación de la enfermedad mediante la inmunización con una vacuna antimalárica (Moorthy y cols., 2004).

Se han realizado algunos estudios encaminados a la protección de los efectos ototóxicos que tienen ciertos fármacos, especialmente a nivel de la cóclea, como el cisplatino y los aminoglucósidos (Gentamicina). Sin embargo, otros estudios realizados en animales de laboratorio con Nimodipino, que es un bloqueador de los canales de calcio, para intentar proteger de los efectos ototóxicos cocleares que induce la Quinina, no han demostrado ser efectivos (Ochi y cols., 2003).

Por ello se hace necesario extremar la atención en la utilización cuidadosa de las dosis de los antimaláricos, del tiempo de su utilización, así como en la utilización de asociaciones que pueden aumentar el riesgo de ototoxicidad. También es necesario mantener y potenciar los programas de prevención de la malaria (Global Malaria, 2001; Nafó-Traore y cols., 2004).

OTOTOXICIDAD EN PACIENTES CUYAS MADRES FUERON TRATADAS CON ANTIMALÁRICOS DURANTE EL EMBARAZO.

En este estudio sólo hemos tenido ocasión de incluir 12 pacientes cuyas madres habían sido tratadas con antimaláricos durante el embarazo. Aunque no es posible sacar conclusiones

definitivas con este número de casos, consideramos que el análisis de ellos tiene interés por la repercusión socio-sanitaria que representa la malaria durante el embarazo.

Debemos considerar que el embarazo en mujeres que residen en áreas endémicas de malaria induce una disminución de la inmunidad contra la infección por el *Plasmodio falciparum* (Brabin, 1997), sobre todo en el primer y segundo embarazo.

Una mujer embarazada infectada por malaria y asintomática puede desarrollar una parasitemia placentaria que puede contribuir a una anemia materna, bajo peso al nacer y mortalidad infantil (Brabin, 1991; Cot y Deleron, 2003; Preventing and treating Malaria during Pregnancy, 2003).

Sin embargo, Borba y cols. (2004) refieren en un estudio realizado en mujeres embarazadas que tomaron Cloroquina durante el primer trimestre del embarazo, que los recién nacidos no presentaron deficiencias auditivas en la audiometría para sonidos puros, concluyendo que la Cloroquina no afectaba la audición por vía placentaria.

Los 12 pacientes de nuestro estudio fueron diagnosticados de un cuadro de hipoacusia neurosensorial, siendo de grado profundo en 7 de ellos e irreversible en 8. Algunos de estos niños presentaron además un retraso en el desarrollo psico-motor y un retraso en la adquisición del lenguaje, así como un cuadro de anemia.

El tratamiento antimalárico utilizado por las madres de estos pacientes fue la Cloroquina, la Cloroquina asociada a Quinina y la Quinina asociada a Fansidar. En algunos de los casos se pudo conocer que el tratamiento se había realizado durante el primer trimestre del embarazo.

La Cloroquina es actualmente considerada en Mozambique como el fármaco de elección para la quimiopprofilaxis de la malaria en las mujeres embarazadas cuando no existe resistencia a dicho fármaco (Formulário Nacional de Medicamentos, 1999; WHO. The use of antimalarials drugs, 2000; Malaria Information: Pregnancy and Children).

En algunas regiones de África, la Cloroquina ha sido sustituida por la Mefloquina. Sin embargo, este fármaco está contraindicado en pacientes con historia de depresión, epilepsia, insuficiencia renal o hepática, y trombocitopenia. Además, la Mefloquina tiene como

efectos secundarios más frecuentes las cefaleas, los vértigos y a veces las alteraciones del comportamiento (The South African Medicines Formulary: Antiprotozoals, 2001).

La Quinina puede también ser indicada durante el embarazo siempre que se haga a las dosis recomendadas de utilización. Sin embargo, este fármaco induce hipoglucemia en las mujeres embarazadas, lo cuál puede dar lugar a lesiones en el sistema nervioso del feto (The South African Medicines Formulary: Antiprotozoals, 2001).

Algunos autores (Koren, 2000) han referido que la Cloroquina administrada durante el embarazo no es responsable de malformaciones congénitas en el feto. Sin embargo, en un estudio realizado en 215 mujeres embarazadas tratadas con Cloroquina, se detectó un 3,3% de malformaciones congénitas en los niños (Koren, 2000).

El tratamiento con Quinina y con Cloroquina durante el embarazo puede causar ototoxicidad en el feto, especialmente si se utiliza durante el primer trimestre, ya que estos fármacos atraviesan la barrera placentaria. Se han observado casos de hipoplasia coclear en recién nacidos cuyas madres habían recibido este tratamiento (Henley y Ryback, 1993). Para Hart y Naunton (1964), las drogas antimaláricas pueden causar alteraciones en el desarrollo de la retina del feto, anomalías en el sistema nervioso central del feto y ototoxicidad.

El Fansidar®, con una eficacia terapéutica del 95,6% (Boletim da República, 2002), ha demostrado que en mujeres embarazadas afectadas de HIV tiene una eficacia inferior, por lo que se ha propuesto su administración a dosis elevadas (Mutabingwa, 2002). No obstante, se debe tener en cuenta que este fármaco tiene capacidad para atravesar la barrera placentaria y de excretarse por vía láctea.

VI . - CONCLUSIONES

VI.- CONCLUSIONES

1.- El 78% de los pacientes estudiados, que habían sido ingresados por un episodio de malaria severa en el Hospital Central de Maputo y tratados con los fármacos antimaláricos establecidos en el *Protocolo Nacional de Lucha contra la Malaria* del Ministerio de Salud de Mozambique, presentaron un cuadro de hipoacusia neurosensorial.

2.- El grado de hipoacusia neurosensorial de los pacientes estudiados fue ligero (47,9%), moderado (33,8%), severo (14,4%) y profundo (3,9%). En el 7,6% de los casos, el diagnóstico fue de hipoacusia irreversible.

3.- Tanto la incidencia como el grado de la hipoacusia fue superior en los pacientes de sexo femenino y en los grupos de mayor edad. Sin embargo, la mayor incidencia de hipoacusias neurosensoriales irreversibles se presentó en los pacientes de sexo masculino pertenecientes a los grupos de mayor edad.

4.- La incidencia de otros síntomas, asociados al cuadro ototóxico, se manifestaron en el 34,6% de los pacientes estudiados. Los síntomas más frecuentes fueron los zumbidos, seguidos de los vértigos. Los síntomas asociados aparecieron más frecuentemente en los pacientes de los grupos de mayor edad, tanto en el sexo masculino como en el femenino.

5.- Los tratamientos antimaláricos más utilizados por los pacientes de este estudio fueron la Quinina asociada al Fansidar (37,7%) y la Quinina en monoterapia (33,8%).

6.- La mayor incidencia de hipoacusias neurosensoriales la determinaron los tratamientos con Quinina, con Quinina asociada a Fansidar®, y con Quinina asociada a Fansidar® y a Artemisina. El mayor grado de hipoacusias neurosensoriales, incluyendo las hipoacusias irreversibles, las determinaron los tratamientos que incluían a la Cloroquina. La menor incidencia y el menor grado de hipoacusias neurosensoriales la determinaron los tratamientos con Artemisina y con Artemisina asociada a Fansidar®.

La menor incidencia de hipoacusias irreversibles la determinaron los tratamientos que incluían la Artemisina.

El tratamiento con Quinina en monoterapia determinó un mayor número y un mayor grado de la hipoacusia en los pacientes de sexo femenino, respecto a los de sexo masculino.

7.- Los síntomas asociados al cuadro ototóxico fueron menos frecuentes en los pacientes que habían sido tratados con Artemisina y asociaciones de esta a otros antimaláricos. Estos síntomas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Quinina y asociaciones de esta.

8.- La Artemisina y el Fansidar® fueron los fármacos que determinaron menores efectos ototóxicos en los pacientes estudiados. Sin embargo, no podemos concluir que estos fármacos estén exentos de efectos ototóxicos ni que sean capaces de neutralizar la ototoxicidad de otros antimaláricos.

9.- En el 44,7% de los pacientes estudiados se manifestaron una serie de enfermedades asociadas al cuadro de malaria severa. Las más frecuentes fueron la anemia, seguida de la trombocitopenia, las alteraciones del comportamiento y las hipoglucemias. La aparición de estas enfermedades fue superior en los grupos de menor edad y no tuvieron relación con el género de los pacientes. Sin embargo, se observó una relación positiva entre la incidencia de hipoacusias y la de enfermedades asociadas. Los pacientes que presentaron un cuadro de anemia durante el ingreso hospitalario tuvieron un menor grado de hipoacusia neurosensorial.

10.- Los cuadros de anemia fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Quinina y menos frecuentes en los tratados con asociaciones que incluían la Artemisina y los tratados con Cloroquina. Las trombocitopenias fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Quinina asociada a Fansidar®. Las alteraciones del comportamiento fueron más frecuentes en los pacientes de los grupos de mayor edad tratados con Quinina, mientras que el tratamiento con Fansidar® se relacionó con un mayor número de otras enfermedades asociadas al cuadro de malaria.

11.- Aunque sólo hemos tenido ocasión de estudiar 12 casos de niños cuyas madres habían sido tratadas con antimaláricos durante el embarazo, todos ellos manifestaron un cuadro de hipoacusia neurosensorial, siendo en 8 el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial irreversible y en 7 de hipoacusia de grado profundo. El tratamiento indicado a las madres de estos pacientes había sido Cloroquina en monoterapia, Cloroquina asociada a Quinina o Quinina asociada a Fansidar.

VII. - BIBLIOGRAFÍA

VII.- BIBLIOGRAFÍA:

- Abacassamo F, Enosse S, Aponte JJ, Gomez-Olive FX, Quinto L, Mabunda S, Barreto A, Magnussen P, Ronn AM, Thompson R, Alon PL (2004) Efficacy of chloroquine, amodiaquine, sulphadoxine-pyrimethamine and combination therapy with artesunate in Mozambican children with non-complicated malaria. *Trop Med Int Health* 9 (2): 200-208.
- Abelló P, Quer M (1992) Manual d'oto-rino-laringologia. N° 8. Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.
- Africa Malaria Day 2003 – “Roll Back malaria, protect women and children”. WHO/AFRO. En: www.afro.who.int/amd2004.
- Allouche A, Bailey W, Barton S, Bwika J, Chimpeni P, Falade CO, Fehintola FA, Horton J, Jaffar S, Kanyok T, Kremsner PG, Kublin JG, Lang T, Missinou MA, Mkandala C, Oduola AMJ, Premji Z, Robertson L, Sowunmi A, Ward SA, Winstanley PA (2004) Comparison of chlorproguanil-dpsone with sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young African children: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363: 1843-1848.
- Anda Fernández JM, Pujolàs Graboleda X (2002) Ototoxicidad. En: www.implantecoclear.org.
- Baird JK, Basri H, Jones TR, Purnomo, Bangs MJ, Ritonga A (1991) Resistance to antimalarials by Plasmodium falciparum in Ars. PIR, Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 44 (6): 640-644.
- Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL (2003) Primaquine for prevention of malaria in travelers. *Clin Infect Dis* 37 (12): 1659-1667.
- Baird JK, Jones TR, Danudirgo EW, Annis BA, Bangs MJ, Basri H, Purnomo, Masbar S (1991) Age-dependent acquired protection against Plasmodium falciparum in people having two years exposure to hyperendemic malaria. *Am J Trop Med Hyg* 45 (1): 65-76.
- Baird JK (2000) Resurgent malaria at the millennium: control strategies increasing. *Drugs* 59 (4): 719-743.
- Becker W, Herberhold C, Kastenbauer E, Naumann HH, Pfaltz CR (1993) Otorrinolaringología. Manual ilustrado (2a Edición). Ediciones Doyma SA. España.
- Bentes Ruah SA, Bentes Ruah C (1998) Manual de Otorrinolaringología (Vol. II). Roche farmacéutica Química. Lisboa.

- Berninger E, Karlsson KK, Alvan G (1998) Quinine reduces the dynamic range of the human auditory system. *Acta Otolaryngol* 118 (1): 46-51.
- Black FO, Pesznecker SC (1993) Vestibular ototoxicity: Clinical considerations. *Otolaryngol Clin North Am* 26 (5): 713-736.
- Boletim da República (2002) I Série Nº 52. Dezembro/2002. Mozambique.
- Boletim Epidemiológico Semanal (2003) Ministerio da Saúde. Mozambique.
- Borba EF, Turrini-Filho JR, Kuruma KA, Bertola C, Pedalini ME, Lorenzi MC, Bonfa E (2004) Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus* 13 (4): 223-227.
- Boulos M (2001) Malária. Programa Saúde da Família. En: www.ids-saude.uol.com.br.
- Brabin B (1991) An assessment of low birth weigh risk in primarae as an indicator of malaria control in pregnancy. *Int J Epidemiol* 20 (1): 276-283.
- Brabin B (1997) Malaria in pregnancy: current issues. *Afr Health* 19 (2): 19-20.
- Branco Neves MV (1998) Estudo de Prevalencia das deficiencias auditivas em criancas de idade escolar em escolas da periferia da cidade de Maputo. Mozambique.
- Branco Neves MV (2002) Ototoxicidad secundaria al tratamiento con antimaláricos. Trabajo de suficiencia investigadora. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Briggs RD (2001) Ototoxicity. En: www.utmb.edu/otoref/Grnds/ototox-011107/ototox-2001-11.pdf.
- Brummett RE (1993) Ototoxic liability of erythromycin and analogues. *Otolaryngol Clin North Am* 26 (5): 811-819.
- Buszman E, Wrzesniok D, Matusinski B (2003) Ototoxic drugs. I. Aminoglycoside antibiotics. *Wiad Lek* 56 (5-6): 254-259.
- Callen JP (2002) Lupus erythematosus discoid. En: www.emedicine.com.
- Campbell KC, Durrant J (1993) Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 26 (5): 901-912.
- Canalis RF, Lambert PR (2000) The ear: comprehensive otology. Lippincott Williams and Williams. Philadelphia.
- Carter JA, Murira GM, Ross AJ, Mung'ala-Odera V, Newton CR (2003) Speech and languages sequel of severe malaria in Kenyan children. *Brain Inj* 17 (3): 217-224.

- Cenjoy-Español C, Ayuso C, Pastormerlo G, Figueroa T, Escobar P, Marquez FJ, Sanabria J, Gutierrez R (2000) Ototoxicidad por fármacos (Cap. V). Otorrinolaringología. Saned. Madrid.
- Chilundo B, Sundby J, Aanestad M (2004) Analyzing the quality of routine malaria data in Mozambique. *Malar J* 3 (1): 3.
- Chloroquin. Health Answers Australia (2002) En: <http://healthanswers.telstra.com/drugata>.
- Claessen, van Boxtel, Perenboom, Tange, Wetsteijn, Kager (1998) Quinine pharmacokinetics: ototoxic and cardiotoxic effects in healthy Caucasian subjects and in patients with falciparum malaria. *Trop Med and Int Health* 3 (6): 482-489.
- Contamin H, Fandeur T, Rogier C, Bonnefoy S, Konate L, Trape JF, Mercereau-Puijalon O (1996) Different genetic characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates collected during successive clinical malaria episodes in Senegalese children. *Am J Trop Med Hyg* 54 (6): 632-643.
- Cortopassi G, Hutchin T (1994) A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 78 (1): 27-30.
- Cot M, Deloron P (2003) Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives. *Med Trop.* 63 (4-5): 369-380.
- Cravo P, do Rosário E (2002) Aspectos de genética molecular da resistência aos fármacos antimaláricos. *Bio-medicina e Saúde Pública. Boletim de Biotecnologia.* Nº 73.
- Daubersies P, Sallenave-Sales S, Magne S, Trape JF, Contamin H, Fandeur T, Rogier C, Mercereau-Puijalon O, Druilhe P (1996) Rapid turnover of *Plasmodium falciparum* populations in asymptomatic individuals living in a high transmission area. *Am J Trop Med Hyg* 54 (1): 18-26.
- De Diego Sastre JI, Prim Espada MP, Gavilan I (1998) Patología del oído interno. Manual de Otorrinolaringología. 1ª edición. McGraw-Hill Interamericana de España. Madrid.
- Donovan JB (2003) The Worldwide War on Malaria. *HHMI bulletin*, march 2003: 15-19.
- Epstein S (1995) What you should know about ototoxic medications?. IFHOH. En: www.ifhoh.org.
- Escajadillo JR (2002) Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello. 2ª edición. Manual Moderno. México.

- Fischeld-Ghodsian N (1999a) Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Ann N Y Acad Sci.* 884: 99-109.
- Fischeld-Ghodsian N (1999b) Mitochondrial deafness mutations reviewed. *Hum Mutat* 13 (4): 261-270.
- Formulario Nacional de Medicamentos (1999). IV edição. Republica de Mozambique.
- Gao WQ (1999) Role of neurotrophins and lectins in prevention of ototoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 884: 312-327.
- Global Malaria (2001) Prevention and Control Program: Moving Ahead in the 21st Century. En: www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/malaria.
- Granja AC, Machungo F, Gomes A, Bergstrom S, Brabin B (1998) Malaria-related maternal mortality in urban Mozambique. *Ann Trop Med Parasitol* 92 (3): 257-263.
- Grant P (1999) Sensorineural Hearing Loss. En: www.medicineau.net.au/clinical/eut/SNHL.htm.
- Greenwood B, Mutabingwa T (2002) Malaria in 2002. *Nature* 415: 670-672.
- Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F (2002) Malaria: current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis* 2: 564-573.
- Guitton MJ, Wang J, Puel JL (2004) New pharmacological strategies to restore hearing and treat tinnitus. *Acta Otolaryngol* 124 (4): 411-415.
- Guneri EA, Serbetcioglu B, Ikiz AO, Guneri A, Ceryan K (2001) TEOAE monitoring of cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs: the protective effect of vitamin B treatment. *Auris Nasus Larynx* 28 (1): 9-14.
- Hart CW, Naunton RF (1964) The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol* 80: 407-412.
- Hawkins JE (1979) Ototoxicidad medicamentosa. (Cap. IV). Diagnóstico diferencial en Pediatría Otorrinolaringológica. Salvat editores. Barcelona.
- Haybach PJ (2002) Ototoxicity. En: www.vestibular.org.
- Haybach PJ (2004) Recognizing ototoxicity. *Nursing Spectrum*. En: nswb.nursingspectrum.com.
- Hemingway J, Field L, Vontas J (2002) An overview of insecticide resistance. *Science* 298: 96-97.

Henley CM, Ryback LP (1993) Developmental Ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 26 (5): 857-871.

Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Kim TS, Endo T, Taniguchi Z, Naito Y, Ito J (2003) Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation. *Neuroreport* 14 (1): 77-80.

Instituto Nacional de Estatística (2003). República de Mozambique.

Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC (1993) Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs and quinine. *Otolaryngol Clin North Am* 26 (5): 791-810.

Kalkanis J, Glatz F, Campbell K, Rybak L (2002) Inner ear, ototoxicity. En: www.emedicine.com.

Kaufman OS (1997) Ototoxic Medications Drugs that can cause hearing loss and tinnitus. *Hearing Rehabilitation quarterly* (Vol II, no2). En: www.lhh.org.

Kaufman TS, Rúveda EA (2004) Aislamiento y síntesis de quinina. *Rev Ciencia Hoy en línea* 14 (81). En: www.ciencia-hoy.retina.org/hoy81/quinina.htm

Koren G (2000) Antimalarial drugs for rheumatoid disease during pregnancy. *Can Fam Phy* 46: 1571-1573.

Koufman JA (1990) *Core otolaryngology*. Lippincott company. Philadelphia.

Kurtis JD, Hollingdale MR, Luty AJ, Lanar DE, Krzych U, Duffy PF (2001) Pre-erythrocytic immunity to *Plasmodium falciparum*: the case for and LSA-1 vaccine. *Trends Parasitol* 17 (5): 219-223.

Lello J, Lello E (1978) *Dicionário Enciclopédico Luso-Brasileiro* (Vol I). Lello & Irmão. Porto.

Lerner SA, Matz GH, Hawkins JE (1981) *Aminoglicoside ototoxicity*. Little Brown. Boston.

Li G, Sha SH, Zotova E, Arezzo J, Van der Water T, Schacht J (2002) Salicylate protects hearing and kidney function from cisplatin toxicity without compromising its oncolytic action. *Lab Invest* 82 (5): 585-596.

Lines JD, Zaimm M (2000) Insecticide products: treatment of mosquito nets at home. *Parasitol Today* 16 (3): 91-92.

López-Gonzalez MA, Guerrero JM, Torronteras R, Osuna C, Delgado F (2000a) Ototoxicity caused by aminoglycosides is ameliorated by melatonin without interfering with the antibiotic capacity of the drugs. *J Pin Res* 28 (1): 26-33.

- López-Gonzalez MA, Guerrero JM, Rojas F, Delgado F (2000b) Ototoxicity caused by cisplatin is ameliorated by melatonin and other antioxidants. *J Pin Res* 28 (2): 73-80.
- Mabaso ML, Sharp B, Lengeler C (2004) Historical review of malarial control in southern African with emphasis on the use of indoor residual house-spraying. *Trop Med Int Health* 9 (8): 846-856.
- Malaria Epidemiology in Mozambique (2000). En: www.malaria.org.za/seacat.
- Malaria - Precautions while pregnant or breast feeding (2003). En: www.everibody.co.nz.
- Manual de Técnica de pesquisa de plasmódio (2004). Direcção Nacional da Saúde. Ministerio da Saúde. Mozambique.
- McGregor IA (1987) Thoughts on malaria in pregnancy with consideration of some factors which influence remedial strategies. *Parasitologia* 29 (2-3): 153-163.
- Meyerhoff WL, Liston SL (1993) Hipoacusia metabólica. *Otolaryngol Clin North Am* 47: 1939-1952.
- Michaels L (1988) Pathology of the inner ear. *Otologic Medicine and Surgery*. (Vol. I). Churchill Livingstone. USA.
- Moorthy VS, Good MF, Hill AVS (2004) Malaria vaccine developments. *Lancet* 363: 150-156.
- Moreno Herrero F, Moreno-Pelayo MA, del Castillo Fernández del Pino FJ, del Castillo Fernández del Pino I (2002) Genética de la hipoacusia neurosensorial (Cap. IV). Hipoacusia neurosensorial. 2ª monografía. Masson. Barcelona.
- Mutabingwa TK (2002) Antimalarial intermittent treatment during pregnancy in Africa. *Prema-eu*. En: www.prema-eu.org.
- Nafo-Traore F, Judd EJ, Tarantola D (2004) Malaria control and immunization: a sound partnership with great potential. World Health Organization. En: www.who.com.
- Northern JL (1979) Trastornos de la audición. Salvat editores. Barcelona.
- Ochi K, Kinoshita H, Kenmochi M, Nishino H, Ohashi T (2003) Effects of nimodipine on quinine ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112 (2): 163-168.
- Olarieta Soto J, García Alcántara F (2003) Hipoacusias neurosensoriales de origen coclear. *Practica en O.R.L. Audiología. Técnicas de exploración. Hipoacusias neurosensoriales*. Ars medica. Barcelona.

- Oliveira JA (1999) Ototoxicidad. Otorrinolaringología pediátrica. Edición Española. Springer. Barcelona.
- Olliano P, Mussano P (2003) Amodiaquine for treating malaria. Cochrane Database Syst Rev (2): CD000016.
- Olliaro PL, Taylor WR (2004) Developing artemisin based drug combinations for the treatment of drug resistant falciparum malaria: A review. J Postgrad Med 50: 40-44.
- Palomar Garcia V, Abdulghani Martinez F, Bodet Agustí E, Andreu Mencia L, Palomar Asenjo V (2001) Drug-induced ototoxicity: current status. Acta Otolaryngol 121 (5): 569-572.
- Parke A (1988) Antimalarial drugs and pregnancy. Am J Med 85 (4A): 30-33.
- Pasha O, Del Rosso J, Mukaka M, Marsh D (2003) The effect of providing fansidar (sulfadoxine-pyrimethamine) in schools on mortality in school-age children in Malawi. Lancet 361: 577-578.
- Phillips-Howard PA, Bjorkman AB (1990) Ascertainment of risk of serious adverse reactions associated chemoprophylactic antimalarial drugs. Bull World Health Organ 68 (4): 493-504.
- Portmann M, Portmann C (1993) Tratado de audiometría clínica. 6ª edición. Ed. Rocs. Brazil.
- Preventing and treating Malaria during Pregnancy (2003) Best practices. Maternal & Neonatal Health. En: www.mnh.jhpiego.org/best/ptmal.asp.
- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo – PNUD – (2004) Informe sobre el Desarrollo Humano 2004. La libertad cultural en el mundo diverso de hoy. Ediciones Mundi-Prensa, Madrid.
- Restrepo-Suarez JF (1991) Antimaláricos en el tratamiento de la artritis reumatoidea. En: www.encolombia.com/reumatologia-antimalaricos.htm.
- Resumo dos Funcionários do Serviço Nacional de Saúde (2003) Direção de Recursos Humanos. Ministerio da Saúde. Mozambique.
- Riggs LC, Matz GJ (1998) Ototoxicity. Head and Neck Surgery - Otolaryngology. Lippincott-Raven. Philadelphia.
- Ringwald P (2004) Sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria. BMJ 328: 1259-1260.
- RNID. Malaria-antimalarial drugs and tinnitus (2001). En: www.rnid.org.uk/html.

- Roger PM, Marty P, Prestifilippo L, Ágrafo R, Hyvernats H, Dunais B, Chaillou S, Delaunay P, Bernardin G, Mattéi M, Le Fichoux Y, Dellamonica P (2002) Consensual Treatment of Plasmodium falciparum Malaria Does not Led to Adequate Quinine Blood Concentrations. *J Infection* 45: 160-164.
- Schweitzer VG (1993) Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am* 26 (5): 759-789.
- Seder RA, Hill AV (2000) Vaccines against intracellular infections requiring cellular immunity. *Nature* 406 (6797): 793-798.
- Sergi B, Fetoni AR, Ferraresi A, Troiani D, Azzena GB, Paludetti G, Maurizi M (2004) The role of antioxidants in protection from ototoxic drugs. *Acta Otolaryngol Suppl* 552: 42-45.
- Shlafer M (2002) Ototoxic Drugs. En: www.personal.umich.edu/~mshlafer/ototox2.
- Shulman A (1999) The cochleovestibular system/ototoxicity/clinical issues. *Ann N Y Acad Sci* 884: 433-436.
- Shulman CE, Dorman EK (2003) Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 97 (1): 30-35.
- Smith JF (1999) Antimalarial drugs. En: www.chclibrary.org.
- Sone M, Schachern PA, Paparella MM (1998) Loss of spiral ganglion cells as primary manifestation of aminoglycoside ototoxicity. *Hear Res* 115 (1-2): 217-223.
- Sperling NM, Kumra V, Mandell JR (1999) Hearing loss and its rehabilitation (Cap IV). *Essentials of otolaryngology*. 4ª edición. Lippincott Williams and Williams. USA.
- Stavroulaki P, Vossinakis IC, Dinopoulou D, Doudonakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N (2002) Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 128 (2): 150-155.
- Stoute JA, Ballou WR, Kolodny N, Deal CD, Wirtz RA, Lindler LE (1995) Induction of humoral immune response against Plasmodium falciparum sporozoites by immunization with a synthetic peptide mimotope whose sequence was derived from screening a filamentous phage epitope library. *Infect Immun* 63 (3): 934-939.
- Stringer SP, Meyerhoff WL, Wright CG (1993) Ototoxicidad. *Otolaryngol Clin North Am* 46: 1935-1954.
- Susceptibility to Ototoxicity (2004). En: www.wong.ro/oto/michele.html.

- Tange RA, Dreschler WA, Claessen FA, Perenboom RM (1997) Ototoxic reactions of quinine in healthy persons and patients with *Plasmodium falciparum* infection. *Auris Nasus Larynx* 24 (2): 131-136.
- Taylor WR, White NJ (2004) Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 27 (1): 25-61.
- Taylor-Robinson A (2001) Immunity to malaria increases during puberty. *Trends Parasitol* 17 (5): 213.
- Taylor-Robinson A (2002a) A model of development of acquired immunity to malaria in humans living under endemic conditions. *Med Hypotheses* 58 (2): 148-156.
- Taylor-Robinson A (2002b) Exoerythrocytic malaria vaccine development: understanding host-parasite immunobiology underscores strategic success. *Expert Rev Vaccines* 1 (3): 317-340.
- Taylor-Robinson A (2003) Immunity to liver stage malaria: considerations for vaccine design. *Immunol Res* 27 (1): 53-70.
- The South African Medicines Formulary: Antiprotozoals. (2001). En: web.uct.ac.za/depts./mmi/jmoodie/p01part2.html.
- Uretsky SD (2002a) Ototoxicity. En: www.ehendrick.org/halthy.
- Uretsky SD (2002b) Ototoxicity. *HealthAtoz. Encyclopedia*. En: www.healthatoz.com.
- Vallejo Valdezate LA, Gil-Carcedo Garcia LM (2003) Hipoacusia inducida por el ruido. *Ototoxicidad. Hipoacusias autoinmunes. Hipoacusia Neurosensorial* (2ª monografía). Masson SA. Barcelona.
- van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO, Misore AO, Otieno JA, Rosen DH, Kager PA, Steketee RW, Nahlen BL (2003) HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu Kenya. *AIDS* 17 (4): 595-603.
- van Eijk AM, Ayisi JG, ter Kuile FO, Slutsker L, Otieno JA, Misore AO, Odondi JO, Rosen DH, Kager PA, Steketee RW, Nahlen BL (2004a) Implementation of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in Kisumu, western Kenya. *Trop Med Int Health* 9 (5): 630-637.
- van Eijk AM, Ayisi JG, ter Kuile FO, Otieno JA, Misore AO, Odondi JO, Rosen DH, Kager PA, Steketee RW, Nahlen BL (2004b) Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnant western Kenya: a hospital-based study. *Trop Med Int Health* 9 (3): 351-360.

Weinberg ED (1984) Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 6 (6): 814-831.

WHO. The use of antimalarial drugs (2000). Geneve.

WHO. Malaria – A global crisis (2000). Geneve.

WHO. Lives at risk: malaria in pregnancy (2003). En: www.who.int/features/2003.

Wrzesniok D, Buszman E, Matusinski B (2003) Drugs Ototoxicity. Part II. Loop diuretics, nonsteroidal antiinflammatory drugs, antineoplastic and antimalarial drugs. *Wiad Lek* 56 (7-8): 369-374.

Yellin MW (2000) Medición de la audición en niños. *Otolaryngol Clin North Am* 5: 1123-1133.