

Artículo de revisión

Malaria grave en niños

Jaime Carmona-Fonseca*

Resumen

Introducción: la información recopilada hasta 2011 en Colombia y América Latina sobre malaria grave es poca, especialmente acerca de malaria grave infantil. **Objetivo:** revisar la literatura mundial sobre malaria grave infantil, con énfasis en estudios latinoamericanos. **Metodología:** revisión no sistemática de las bases de literatura biomédica Lilacs y PubMed. En Lilacs, se usaron las expresiones “malaria grave” y “malaria grave niños”. En Pubmed se emplearon los términos “severe malaria” y “children”. **Resultados:** en Lilacs no se hallaron referencias específicas sobre malaria grave infantil. En Pubmed se obtuvieron más de 1800 registros, cuyos resúmenes fueron explorados para buscar los temas de interés. La malaria grave infantil es producida por las cinco especies que infectan naturalmente al humano. En áreas de baja endemicidad malarica y baja inmunidad, la malaria grave afecta toda edad y la morbilidad-mortalidad malarica en niños tienden a ser muy altas. Los patrones de edad de la malaria por *Plasmodium falciparum* varían según la intensidad de la transmisión. La pertinencia de los criterios OMS para malaria grave se debaten, especialmente referidos a niños. En general, la patogénesis de los cuadros clínico-patológicos de malaria grave e infantil continúa sin suficiente comprensión. Signos de peligro de varias formas de malaria grave infantil como manifestaciones cerebrales y anemia han sido identificados. El objetivo primario de tratamiento antimalárico es prevenir la muerte. **Conclusiones:** la información proveniente de estudios en América Latina sobre el tema es en la práctica ausente. Hay urgencia manifiesta de adelantar estudios autóctonos sobre malaria grave en América, que incluyan las diferentes formas clínicas causadas por *P. falciparum* y *P. vivax*. Los informes sobre cuadros graves ocasionados por esta última especie son crecientes en el mundo, causante de 65-80% de la malaria en Colombia, dependiendo de la región. (MÉD.UIS. 24;(2):181-94).

Palabras clave: Malaria. Niño. Plasmodium. Epidemiología. Diagnóstico. Síntomas. Signos. Tratamiento. Colombia.

SUMMARY

Severe malaria in children.

Introduction: The information collected in 2011 in Colombia and Latin America on severe malaria is low, especially regarding children with severe malaria. **Objective:** to review the medical literature on severe malaria in children with emphasis on Latinamerican studies. **Method:** non-systematic review on the biomedical literature databases PubMed and Lilacs. In Lilacs, the term “malaria, severe, children” was used. In PubMed were used the terms “severe malaria” and “children”. **Results:** Lilacs produced thirteen references but none dealt with severe malaria in children. Pubmed produced more than 1800 records summaries which were scanned to search for topics of interest. Severe malaria in children is produced by the five species that naturally infect the human. In areas of low endemicity and low immunity to malaria, severe form affects all ages and malarial morbidity and mortality in children tend to be very high. The age patterns of *Plasmodium falciparum* malaria vary with the intensity of transmission. The relevance of the WHO criteria for severe malaria are discussed, with particular reference to children. In general, the pathogenesis of clinicopathologic features of severe malaria and child IS still not enough understood. **Danger signs** of various forms of childhood severe malaria anemia and cerebral manifestations have been identified. The primary objective of antimalarial treatment in preventing death. **Conclusions:** the data from studies in Latin America on children with severe malaria is, in practice, absent. There is manifest urgency to advance indigenous studies on severe malaria in the Americas, including the different clinical forms caused by *P. falciparum* and *P. vivax*. Reports of severe disease caused by the latter species are growing in the world, causing 65-80% of malaria in Colombia, depending on the region. (MÉD.UIS. 24;(2):181-94).

Key words: Malaria. Child. Plasmodium. Epidemiology. Diagnosis. Symptoms. Signs. Treatment. Colombia.

* MD, MSc Epidemiología, MSc Microbiología Médica. Profesor titular. Facultad de Medicina. Grupo Salud y Comunidad-César Uribe Piedrahita. Universidad de Antioquia. Medellín. Antioquia. Colombia.

Correspondencia: Dr. Carmona-Fonseca. Carrera 51 D 62-29, piso 3. Facultad de Medicina. Medellín, Colombia. Teléfono: 219 60 25. e-mail: jaimecarmonaf@hotmail.com

Artículo recibido el 28 de abril de 2011 y aceptado para publicación el 30 de agosto de 2011.

INTRODUCCIÓN

La información disponible en Colombia y América Latina sobre la Malaria Grave (MG) es muy escasa, especialmente la que se refiere a Malaria Grave Infantil (MGI). De Colombia se conocen tres escritos¹⁻³ y dos informes correspondientes a una situación epidémica ocurrida en la costa Pacífica del departamento de Nariño, al suroccidente del país^{4,5}. También existe un documento que describe los principales hallazgos clínicos y de laboratorio en los casos internados por malaria complicada en hospitales de las regiones endémicas del departamento de Antioquia, al occidente del país que se realizó mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas, a partir del diagnóstico de egreso hospitalario por complicación o muerte por malaria. Se informó de 90 pacientes, de los cuales 53%, tenían menos de 15 años y 47% eran de 14 y más años. Además, 57% de estos pacientes provenían de zona rural y 50% eran mujeres, de las cuales 40% se encontraban en gestación. Los agentes causales para este grupo fueron *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* y ambos⁶. El documento no presenta información discriminada por edad y no se refiere, por ello, a MGI.

Se conocen muchos aspectos de las especies de *Plasmodium* involucradas como la inmunología, la clínica, el diagnóstico, el comportamiento epidemiológico, el tratamiento y otros asuntos de la MGI. Se sabe por tanto que el papel de las especies plasmodiales, el comportamiento inmunitario de las personas, las manifestaciones clínicas y los rasgos epidemiológicos varían según las regiones, el nivel de transmisión, la endemidad, entre otros, razón por la cual deben hacerse estudios en cada región ecoepidemiológica. Según lo anterior, urge conocer la frecuencia y características epidemiológicas biosociales del

cuadro clínico, junto a los problemas de diagnóstico y tratamiento de la MGI en zonas endémicas de Colombia, con el fin de disponer de bases autóctonas para la formulación adecuada de programas de prevención y control.

Este escrito revisa en forma general el tema de la MGI, plantea la ausencia grave de información sobre el asunto proveniente de estudios en América. Describe las especies de *Plasmodium* implicadas en MG e informa sobre aspectos epidemiológicos de la MGI. Presenta los criterios diagnósticos de MG, resume la clínica de la MG y la MGI y da cuenta de los signos de peligro, informando finalmente sobre el tratamiento de la MGI.

METODOLOGÍA

Revisión no sistemática de las bases de literatura biomédica Lilacs y PubMed. En Lilacs, se usaron las expresiones “malaria grave”, “malaria complicada”, “malaria grave niños” y “malaria complicada niños”. En Pubmed se emplearon los términos “severe malaria” y “children”. A partir de la lectura de los resúmenes se decidió, sin más criterio que el juicio del autor, cuáles artículos se leían y analizaban para incluirlos en esta revisión.

RESULTADOS

La búsqueda en Lilacs realizada el 1 abril 2011, con “malaria grave”, halló 82 referencias; de ellas, sólo 25 se referían realmente a algún aspecto del tema mediante estudios de pacientes (Perú: Bardales 2000⁷; Quino 2001⁸; Brasil: Noronha 2000⁹ y Silva 1995¹⁰). Con “malaria complicada” se captaron 42 referencias, todas, excepto una, incluidas en la lista anterior. En la búsqueda de “malaria, grave, niños” se recuperaron 13 referencias pero ninguna trataba específicamente el tema. En PubMed (Medline) se obtuvieron, el 1 de

abril del 2011, más de 1800 registros con “severe malaria” y “children”, y seis referencias con el uso simultáneo de “severe malaria”, “children” y “Colombia”, pero de éstas ninguna se refería efectivamente a MGI. En esta misma base y en igual fecha, se captaron 17 referencias con “severe malaria”, “children”, “Brazil”, todas las cuales fueron revisadas. Lo mismo sucedió con los tres artículos obtenidos al cambiar Brazil por México y otro tanto para Venezuela, uno para Perú, Paraguay, Surinam, Guayana Francesa (*French Guiana*). No se hallaron artículos para Ecuador, Bolivia, Guyana, ni para alguno de los países centroamericanos.

ESPECIES DE *PLASMODIUM* IMPLICADAS EN MALARIA GRAVE

P. falciparum es el parásito que con mayor frecuencia causa MG y MGI, sin embargo otras especies también puede generarlas, aunque en menor frecuencia, como el *P. vivax* el cual está presente en el 65-70% de las infecciones en Colombia.

Este parásito es responsable de formas graves como el síndrome de dificultad respiratoria grave, ruptura esplénica, insuficiencia renal, hemorragia retiniana, anemia grave, trombocitopenia, hemoglobinuria, hipoglicemia, choque, complicaciones cerebrales como coma y malaria cerebral y complicaciones multiorgánicas¹¹⁻¹³.

En Papúa, Indonesia la proporción de admisiones hospitalarias atribuibles a *P. vivax* se eleva a 47% en menores de un año de edad; además, la enfermedad grave ocurre en 22% de pacientes hospitalizados con malaria, con mayor riesgo para *P. vivax* (23%) comparado con *P. falciparum* (20%) ($p=0,001$)¹³. Otro informe de 2008 halló en menores de cinco años, de Papúa Nueva Guinea, una proporción de casos de MG por *P. falciparum* de 11,7% (IC95%: 10,4%–13,2%), por *P. vivax* de 8,8% (IC95%: 7,1%–10,7%) y por ambas especies (malaria mixta) de 17,3% (IC95%: 11,7%–24,2%)¹⁴. También existe MG debida a infección por *P. malariae*^{15,16}, *P. ovale*¹⁷⁻²⁰ y *P. knowlesi*^{21,22}.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MALARIA GRAVE EN NIÑOS

En áreas de baja endemicidad malárica donde la inmunidad es baja, la MG sucede en todas las edades incluyendo adultos; la morbilidad y la mortalidad por malaria en los niños tiende a ser muy altas en estas áreas²³. Así por ejemplo, la frontera occidental de Tailandia es un área de baja transmisión palúdica (aproximadamente una infección por persona por año), donde la infección asintomática es inusual. En una población de 4728 personas, con buen acceso a las instalaciones para diagnóstico y tratamiento de malaria, hubo 2573 casos malaria por *P. vivax* (ningún deceso) y hubo 5776 casos de malaria por *P. falciparum*, de los cuales 5% padecieron MG y 0,2% ($n=11$) murieron (tasa de mortalidad: 1,9/1000 habitantes (IC95%: 1,0-3,3))²⁴.

La adquisición de la inmunidad antimalárica está estrechamente relacionada con el nivel de transmisión y en áreas de alta endemicidad, la infección grave por *P. falciparum* es muy rara después de los cinco años de edad. Las formas de presentación de la MG son diferentes a distintas edades y en las zonas con diferentes niveles de transmisión. Los estudios previos realizados en África han mostrado tres presentaciones frecuentes de la MG por *P. falciparum*²⁵⁻²⁷: malaria cerebral, malaria metabólica (hiperlactemia, acidosis, dificultad respiratoria) y anemia grave²⁸.

En Tailandia, en zona de baja transmisión, la anemia fue más común en niños con menos de cinco años de edad, pese que la incidencia de compromiso cerebral creció con la edad. La MG fue tres veces (IC95% 1,4-6,2) más común en embarazadas que en no gestantes, pero fue 4,2 veces (IC95% 2,3-7,9) menos común que en pacientes con malaria mixta por *P. falciparum*-*P. vivax* que en aquellos con infección exclusiva por *P. falciparum*, sugiriendo que *P. vivax* puede atenuar la gravedad de la malaria por *P. falciparum*²⁴.

Hay pruebas de que los patrones de edad de la malaria por *P. falciparum* varían según la intensidad de la transmisión. Una revisión

sistemática en PubMed y CAB Abstracts (1980-2005), contactos con expertos y búsquedas bibliográficas, permitieron identificar los estudios epidemiológicos con datos sobre la distribución por edad de los niños con malaria clínica por *P. falciparum*, hospitalización por malaria y la mortalidad diagnosticada por esa enfermedad. La incidencia de malaria clínica fue distribuida de manera uniforme en los primeros diez años de vida en todos los escenarios de transmisión. Los ingresos hospitalarios con malaria se concentraron en los niños más pequeños y este efecto es aún más pronunciado para las muertes diagnosticadas por malaria. Para todos los desenlaces, la carga de la malaria se desplazó hacia edades más tempranas con aumento creciente de la transmisión, aunque la marcada estacionalidad moderó este efecto. Las consecuencias más graves de la malaria por *P. falciparum* se concentran en los grupos de edad más joven en todos los entornos²⁹.

En África, a medida que la intensidad de transmisión se reduce, sucede una mayor proporción de ingresos hospitalarios por malaria en niños mayores. Se ha visto fuerte relación lineal entre la creciente intensidad de transmisión y la proporción de ingresos de paludismo pediátrico ($R_2 = 0,73$; $p < 0,001$)³⁰. En Papúa Nueva Guinea, entre 17 201 casos de posible malaria, 55% tuvieron parasitemia confirmada por microscopía de luz; entre ellos 6,2% (IC95%: 5,7-6,8%) llenaron los criterios diagnósticos de MG según la OMS; entre estos casos con MG, la mayoría fueron niños menores de cinco años de edad. En ese estudio, la MG por *P. vivax* se presentó más frecuentemente con dificultad respiratoria que la debida a *P. falciparum* (60% vs. 41%, $p = 0,002$), pero menos a menudo con anemia (19% vs. 41%, $p = 0,0001$)¹⁴. En la India, la MG es causada “invariablemente por *P. falciparum*” y tanto adultos como niños se ven afectados. Aun así, son los niños más propensos que los adultos a desarrollar anemia grave y convulsiones como manifestaciones de MG, mientras que la falla renal y la ictericia son más frecuentes en adultos. Las gestantes desarrollan con mayor facilidad hipoglicemia, anemia y complicaciones pulmonares³¹. En niños de Ibadán, Nigeria los

factores que contribuyen al rápido paso de malaria no complicada a MG incluyen edad, nivel de parasitemia, actitud de padres o cuidadores ante la fiebre, preocupación de padres con sus trabajos u otros niños sanos, y falta de voluntad para utilizar las instalaciones de salud disponibles³². Los escasos datos disponibles indican que la mortalidad atribuible al paludismo y la incidencia de MG no aumentan con el incremento de la tasa de inoculación entomológica por encima de un umbral, una observación con importantes implicaciones para los posibles efectos a largo plazo de los intentos de contener la malaria mediante el control de vectores³³.

El estudio de la epidemiología de la MG en África ha mostrado diferentes patrones epidemiológicos de las dos formas más frecuentes de esta enfermedad: la malaria cerebral y anemia palúdica grave. La anemia grave de origen malárico es más frecuente en las zonas de transmisión muy alta y con mayor frecuencia en niños pequeños. Por el contrario, la malaria cerebral predomina en las zonas de transmisión moderada, especialmente cuando se trata de temporada y se ve con mayor frecuencia en niños mayores. El estudio de pacientes con malaria no complicada ha establecido la relación entre la fiebre y la densidad de parásitos y ha demostrado la forma de definir los umbrales de la fiebre³³.

Un estudio colombiano sobre MG identificó como factores de riesgo para MG por *P. falciparum* la ausencia de antecedentes de malaria falciparum en el último año y el uso de antimaláricos antes de llegar al hospital².

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MALARIA GRAVE

Cualquier niño con infección por cualquier especie de *Plasmodium* debe recibir evaluación clínica completa para excluir enfermedad grave³⁴. La pertinencia de los criterios de la OMS para la MG y complicada, ha sido objeto de debate durante algún tiempo, especialmente en lo que respecta a los niños. Los datos recientes

Tabla 1. Criterios o indicadores de MG y mal pronóstico

Manifestación	Descripción
Criterios OMS 1990	
Malaria cerebral	Coma no atribuible a ninguna otra causa, con puntaje en la escala Glasgow de coma ≤ 9 . Coma debe persistir al menos 30 minutos después de una convulsión generalizada.
Anemia grave	Hematocrito $< 15\%$ o hemoglobina < 50 g/L junto con parasitemia $> 10.000/uL$.
Falla renal	Eliminación urinaria mL/24 horas: < 400 adultos. < 12 niños, y creatinina sérica > 265 $\mu\text{mol/L}$ ($> 3,0$ mg/dL) a pesar de reposición de volumen adecuada.
Edema pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda	El puntaje de lesión pulmonar aguda es calculado sobre la base de densidades radiográficas, gravedad de hipoxemia y presión positiva expiratoria final.
Hipoglucemia	Glucosa en sangre total $< 2,2$ mmol/L (< 40 mg/dL)
Colapso circulatorio	Presión sistólica sanguínea < 70 mmHg in patients con > 5 años de edad (< 50 mmHg en niños con 1-5 años), con piel fría y húmeda o una diferencia en lka temperatura central y cutánea $> 10^{\circ}\text{C}$
Hemorragia anormal y/o coagulación intravascular-diseminada	Hemorragia espontánea de encías, nariz, tracto gastrointestinal, o prueba de laboratorio de existencia de coagulación intravascular diseminada
Convulsiones generalizadas repetidas	≥ 3 convulsiones observadas en 24 horas
Acidemia/acidosis	pH arterial $< 7,25$ o acidosis (bicarbonato plasmático < 15 mmol/L)
Hemoglobinuria macroscópica	Hemólisis no secundaria a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Criterios agregados por OMS 2000	
Conciencia alterada	Condición mental alterada. Prostración o debilidad
Hiperparasitemia	5% de los eritocitos están parasitados o hay > 250.000 parásitos/ μL (en sujetos no inmunes) En Colombia, se aplica parasitemia > 50.000 parásitos/uL o presencia de esquizontes de <i>P. falciparum</i> en sangre periférica.
Hiperpirexia	Temperatura corporal central $> 40^{\circ}\text{C}$
Hiperbilirubinemia	Bilirrubina total > 43 $\mu\text{mol/L}$ ($> 2,5$ mg/dL)

llevaron a expertos de la OMS a modificar en el año 2000 la definición de la malaria grave dada en 1990³⁵⁻⁷. Esa definición internacionalmente aceptada de MGI es sensible y apropiada para propósitos clínicos, pero incluye a personas con enfermedad no malárica grave y parasitemia coincidente^{35,38}. Tal definición se basa principalmente en la presencia de un número limitado de signos clínicos o de laboratorio asociados a parasitemia asexual de *P. falciparum*; la especificidad de esa definición de caso de MG se mejora mediante la aplicación de un umbral de densidad de parásitos y por la exclusión de los niños con meningitis,

infección respiratoria baja como diagnóstico clínico, bacteremia y gastroenteritis con deshidratación grave, pero no mejora mediante la exclusión de los niños con infección por VIH o desnutrición³⁸.

Los criterios de OMS sobre MG se presentan en la tabla 1^{35,39}. Cabe resaltar que decir que la presencia de cualquiera de esos hallazgos implica formular el diagnóstico de MG. Varios escritos han señalado que los criterios diagnósticos de MG de la OMS deben ser adaptados a las condiciones epidemiológicas particulares, como es el caso de las regiones de endemidad baja y transmisión inestable de

malaria^{3,24,40}. Muchos de los elementos de la tabla 1 no son independientes; no siempre es claro cuál tiene el mayor significado pronóstico y no todos pueden ser captados con igual facilidad³⁵.

Se ha afirmado que hay una correlación positiva y altamente significativa entre la gravedad de la malaria y la presencia de células cargadas con hemozoín, un pigmento malárico, pero los resultados han sido muy heterogéneos. Un análisis acumulado de seis centros diferentes en África incluyó 26 000 niños de muchas regiones del continente y se concluyó que “las células pigmentadas o cargadas con hemozoína, no son útiles predictores de desenlace de la enfermedad”⁴¹. Sin embargo, otro investigador, ha señalado una importante limitación metodológica, consistente en que muchos de los problemas con los datos hallados y su interpretación pueden provenir del uso de microscopía de luz para detectar las células con hemozoína, prueba que tiene limitaciones y por ello se requiere de otras como la citometría de flujo, que debe ser evaluada en campo⁴².

En un estudio sobre la relación hemozoína-MG adelantado en Colombia con 127 pacientes maláricos, se halló que el 35% (n=44), presentaron células con hemozoína y un 25% (n=32), tenían Polimorfos Nucleares neutrófilos (PMN-ne) con el pigmento. Se observó asociación estadísticamente significativa entre MG y presencia de PMN-ne positivos. En forma similar, hubo correlación lineal positiva entre la cantidad de PMN-ne positivos y parasitemia ($r=0,57$; $p<0,05$). No se encontró asociación significativa entre la presencia de mononucleares con hemozoína y complicación malárica⁴³.

No debe pensarse que el diagnóstico de las diferentes formas de MG y MGI es fácil ahora. A pesar de los avances técnico-científicos y la adopción de guías o protocolos, persisten dificultades porque la interpretación de los síntomas y signos no es sencilla, como tampoco lo es la interpretación de las pruebas de laboratorio clínico, ni la medición de la parasitemia ni la identificación de la especie causal con la prueba estándar (la microscopía de luz: gota gruesa - extendido delgado). Se

ha señalado, por ejemplo, que distinguir la malaria cerebral de condiciones similares es difícil⁴⁴, como sucede en Malawi, donde aproximadamente 25% de los casos clínicamente definidos como malaria cerebral carecen de secuestro notorio de parásitos en la microvasculatura cerebral en la autopsia y tienen otras causas de muerte identificadas. El error diagnóstico es más frecuente por fuera del ambiente de la investigación científica.

El síndrome de malaria con deterioro neurológico no es una condición homogénea; se pueden distinguir cuatro grupos de niños que cumplen la definición de malaria cerebral de la OMS: 1. Prolongado estado postictal. 2. El estado epiléptico encubiertas. 3. Alteración metabólica grave (en particular, hipoglucemia y acidosis metabólica). 4. Niños con un síndrome neurológico primario⁴⁵. La malaria cerebral, típicamente ocurre en niños que han adquirido un grado significativo de inmunidad antimalárica, mientras que en sujetos no inmunes, la MG es más común y la mortalidad es mayor en adultos⁴⁶.

Las deficientes condiciones de vida se asocian con la distribución, frecuencia y gravedad de los problemas de salud-enfermedad⁴⁷. La malaria se presenta en las personas económicamente más pobres, quienes reciben menos atención sanitaria y sufren los mayores efectos de la enfermedad de acuerdo con el tiempo perdido por discapacidad; entre estos, los pobres, las mujeres y los niños preescolares constituyen grupos que más sufren el impacto de esta situación adversa debido a su mayor vulnerabilidad social⁴⁸. Es muy poco lo que se sabe sobre la determinación social de la malaria y aún menos sobre la MG, pero se entiende que esta como todo el proceso salud-enfermedad, está determinada socialmente, puesto que no hay enfermedad que se explique únicamente por sus factores biológicos^{49,50}.

A pesar de lo anterior, hay quienes dicen que han investigado la posible importancia de las variables socioeconómicas sobre la gravedad de la malaria en niños gambianos y que encontraron que “en general, los resultados

sugieren que los factores socioeconómicos y del comportamiento no son determinantes principales de la malaria grave en los niños africanos⁵¹. Nunca se pensó si los procesos sociales influían en la MGI, sino que se redujo el pensamiento a si ciertas “variables” influían; “variables” o “factores” arrancados de la realidad, tomados fuera de contexto y se terminó haciendo semejante aseveración. ¿No es social lo que impide el acceso al diagnóstico y tratamientos adecuados y oportunos? ¿No es determinado socialmente el estado de desnutrición, la presencia de coinfecciones, el estado de gestación? ¿No es social lo que hace que se viva en tal o cual sitio, de una u otra manera, que se trabaje en esta o aquella actividad, que se tengan estos u otros hábitos y estilos de vida individuales y familiares? ¿No es social la toma de unas u otras políticas sanitarias, incluidas las relacionadas con la malaria?

CLÍNICA Y PATOGÉNESIS DE LA MALARIA GRAVE EN NIÑOS Y ADULTOS

En la malaria no complicada, las formas o cuadros clínicos, son similares en niños y adultos, pero en la MG existen las diferencias en el espectro clínico, las complicaciones y su

atención-tratamiento. En todo caso, el cuadro clínico (conjunto y evolución de síntomas y signos), no permite distinguir la especie causal de *Plasmodium*³⁴. Aquellas diferencias importantes son resumidas en la tabla 2³.

El estudio colombiano de casos-contróles sobre MG en Tumaco y Turbo, halló que en los casos con MG y en los contróles con malaria no grave, la clase y frecuencia de síntomas-signos fue similar (fiebre, escalofrío, cefalea, sudoración y debilidad), excepto la ictericia y la dificultad respiratoria, que fueron significativamente más frecuentes en los casos. La hemoglobina, las plaquetas, el nitrógeno ureico en sangre, las bilirrubinas total y directa y las transaminasas fueron significativamente mayores en los casos que en los contróles³.

El estudio colombiano sobre malaria en pacientes hospitalizados entre 1992 y 1996 (que no es sinónimo de MG) encontró en las 291 historias clínicas estudiadas, que los diagnósticos de egreso formulados por los médicos tratantes correspondieron a malaria cerebral en 24 casos, falla renal en ocho, falla hepática en nueve, edema pulmonar en tres, anemia grave en dos, malaria y embarazo en siete, falla multisistémica en nueve y sin

Tabla 2. Paludismo falciparum grave: diferencias entre adultos y niños

Clínica	Adultos	Niños
Duración de la enfermedad antes de complicaciones	5-7 días	1-2 días
Convulsiones	Comunes	Muy comunes, quizás por infección grave, hipoglicemia, convulsiones febriles, anemia grave, etc.
Reflejos anormales del tallo cerebral (oculovestibular, oculocervical)	Raro	Muy común
Presión del LCR	Usualmente normal	Variable, a menudo elevada
Resolución del coma	2-4 días	1-2 días
Secuelas neurológicas	< 5%	> 10%
Tos	Poco frecuente	Común
Anemia	Común	Muy común y más intensa; puede ser lo dominante
Ictericia	Común	Escasa
Hipoglicemia pretratamiento	Escasa	Común
Edema pulmonar	Común	Raro
Falla renal	Común	Raro
Hemorragia/trastornos de coagulación	Hasta 10%	Raro

Fuente: Malariasite 201123.

diagnóstico de complicación para 229. Se desconocen los criterios aplicados por los médicos para configurar cada diagnóstico. Apenas el 21% de los casos (n=62), tuvieron como diagnóstico alguna forma de MG y en 46 de ellos hubo un único compromiso (un solo diagnóstico), mientras 16 pacientes tuvieron de dos a cuatro diagnósticos. La exploración de los datos permitió conocer que muchos de los casos sin diagnóstico de compromiso malárico tenían síntomas, signos o resultados de laboratorio francamente anormales que, en conjunto, permitían sospechar con firmeza la existencia de complicaciones o compromisos graves por la malaria, los cuales explicarían la hospitalización. Debe notarse que *P. falciparum* predominó en todos los cuadros que significan compromiso o enfermedad grave, con excepción de la trombocitopenia, donde predominó *P. vivax*, que también tuvo una frecuencia mayor en los pacientes sin compromiso o complicación específicos bien definidos¹.

En general, la patogénesis de los diferentes cuadros clínico-patológicos de la malaria continúa sin suficiente y clara comprensión, esto incluye a las formas graves de la enfermedad⁵²⁻⁵⁴. El bazo parece jugar un papel más protector contra las formas graves de malaria en personas carentes de inmunidad que en aquellas con alguna inmunidad. Además, la edad del paciente influye directamente en el riesgo de manifestaciones graves de la malaria. Se ha presentado la hipótesis de que la coevolución que ha dado lugar a una mayor eliminación esplénica de eritrocitos alterados por *P. falciparum* en los niños favorece la supervivencia del hospedero y en última instancia, una transmisión sostenida del parásito⁵³. Por otra parte, *P. vivax* se reconoce ahora como causa de MG y malaria fatal, a pesar de la escasa biomasa parasitaria, la deformabilidad aumentada de los eritrocitos parasitados y la aparente escasez de secuestro parasitario⁵².

Se plantea que la inmunidad adquirida en forma natural, debe mirarse con eficacia de 100% contra la MG y la muerte entre los adultos muy expuestos e incluso la inmunidad que se produce en los lactantes expuestos, podría

superar una efectividad de 90%. Por esto, la inducción de un estado inmunitario de tipo adulto entre niños en alto riesgo en África subsahariana, podría reducir fuertemente la enfermedad y la muerte causadas por *P. falciparum*. El mecanismo de la inmunidad adquirida de forma natural que se produce entre los adultos que viven en zonas de hiper a holoendémicas, debe considerarse con miras a duplicar dicha protección en los lactantes y niños pequeños en las zonas de endemicidad⁵⁶.

COMPLICACIONES

Las complicaciones mayores de la malaria incluyen la forma cerebral, el edema pulmonar, la falla renal aguda, la anemia grave, la hemorragia, la acidosis y la hipoglicemia. Algunas de ellas pueden desarrollarse rápidamente y progresar a la muerte en cuestión de horas o pocos días. En muchos pacientes, varias de esas complicaciones coexisten o evolucionan en rápida sucesión en pocas horas. En la práctica clínica, los pacientes deben ser evaluados para buscar cualquiera de los síntomas o signos que sugieren un riesgo creciente de desarrollar complicaciones y deben ser tratados de inmediato⁵⁵.

Se considera que la anemia grave (hemoglobina <5 g/dL) es la complicación de MG más frecuente en niños. En los últimos años se han registrado avances importantes en la comprensión de la patogénesis de la anemia grave malárica. Un gran estudio sistemático sobre los factores que contribuyen a esta complicación en niños de Malawi se identificaron estos: malaria, bacteremia, infección por VIH, uncinariasis, deficiencia de vitaminas A y B12 o de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, pero sorprendentemente no se identificó como tales a las deficiencias de hierro o folatos⁵⁷. La anemia malárica parece ser multifactorial. Ella involucra el aumento de la eliminación de eritrocitos circulantes, así como la disminución de la producción de ellos por la médula ósea. Los mecanismos moleculares que subyacen a la anemia palúdica son en gran parte desconocidos. En los últimos cinco años, los ligandos del plasmodio han

sido investigados en cuanto a la remodelación eritrocitaria que hacen y las posibles funciones en la destrucción de los eritrocitos maduros. Los polimorfismos en las citoquinas se han asociado con la susceptibilidad a la anemia grave malárica: estas citoquinas y la función como “toxina” de la malaria pueden perturbar la eritropoyesis. El número de coinfecciones aumenta la susceptibilidad a la anemia por malaria probablemente porque agrava la inflamación causada por el paludismo⁵⁸.

En la región occidental de Kenia, se hizo un estudio en 671 niños de 3-36 meses de edad que llegaron a un hospital rural con enfermedad aguda, estudio cuyo objetivo fue identificar los predictores clínicos de anemia malárica grave (AMG)⁵⁹. Esos niños no tenían infección por el virus 1 de inmunodeficiencia humana ni por bacterias, dos causas conocidas de anemia. Los niños con infección solo por *P. falciparum* (n=335) se estratificaron en tres grupos: malaria no complicada (hemoglobina \geq 110 g/L; sin AMG ($60 \leq$ hemoglobina $<$ 109 g/L) y AMG ($<$ 60 g/L). El perfil clínico de la AMG estuvo conformado por menor edad, monocitosis, trombocitopenia, reticulocitosis, eritropoyesis reducida, aumento de monocitos con cargados de hemozoína, dificultad respiratoria, palidez palmar y conjuntival, esplenomegalia, signos de desnutrición, fiebre prolongada y vómito. El análisis de regresión logística demostró que la edad, el recuento de reticulocitos, la presencia de monocitos con cargados de hemozoína y la palidez palmar y conjuntival fueron predictores significativos de AMG⁵⁹. Se sabe, además, que la IL-23 está elevada en niños con anemia malárica y que las IL-10 y IL-12 parecen tener importantes efectos reguladores sobre la producción de IL-23 durante la anemia malárica infantil⁶⁰.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una forma MG por *P. falciparum*, *P. vivax* o *P. ovale*. Es más común en adultos que en niños y las mujeres embarazadas y las personas no inmunes son más propensos a desarrollar esta condición. El aumento de la permeabilidad capilar alveolar, que lleva a la pérdida intravascular de líquido en los pulmones, parece ser el mecanismo fisiopatológico fundamental.

En la malaria, el SDRA puede desarrollarse bien en un comienzo o después de iniciar el tratamiento cuando la parasitemia está cayendo y el paciente está mejorando⁶¹.

La insuficiencia renal aguda (IRA) se observa sobre todo en la infección por *P. falciparum* y *P. vivax* pero también la produce ocasionalmente *P. malariae*. La IRA malárica es común en adultos no inmunes y niños mayores con paludismo por *P. falciparum*. La ocurrencia de IRA por malaria con *P. falciparum* es bastante común en el sudeste de Asia y en India, donde la intensidad de la transmisión de la malaria es generalmente baja con microfocos ocasionales de transmisión intensa⁶².

La asociación de un síndrome nefrótico con malaria por *P. malariae* fue descrita en su mayoría antes de 1975 en los niños y rara vez en pacientes adultos que viven en zonas endémicas de *P. malariae*. Hoy, no existe evidencia de un papel dominante de una “glomerulopatía malárica” resistente a los esteroides y crónica en los niños con un síndrome nefrótico en África⁶³.

Las complicaciones metabólicas de la malaria son cada vez más reconocidas como una contribución a la MG y potencialmente mortal⁶⁴:

a). Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, incluyendo la acidosis láctica y la hipoglucemia. Se encuentran entre las marcas más importantes de la gravedad de la enfermedad en adultos y niños infectados con *P. falciparum*.

b). Trastornos del metabolismo de aminoácidos y lípidos. En los adultos, la hipoglucemia se asocia con el recambio aumentado de la glucosa y la hiperinsulinemia inducida por quinina, lo que provoca aumento de la captación periférica de glucosa. La hipoglucemia en los niños resulta de una combinación de la producción disminuida y/o el aumento de la captación periférica de glucosa, debido al aumento de la glucólisis anaeróbica. Los pacientes con MG deben vigilarse con frecuencia para detectar

hipoglucemia y si ocurre, tratarse rápidamente con glucosa intravenosa.

c). Hiperlactacidemia. Probablemente por el mayor metabolismo de la glucosa anaeróbica, causada por el secuestro microvascular generalizado de eritrocitos parasitados, que reduce el flujo sanguíneo a los tejidos. Varios tratamientos potenciales para hiperlactacidemia han sido investigados, pero su efecto sobre la mortalidad por MG no se ha determinado. La malaria se considera su etiología más común.

En niños de la India con MGI por *P. falciparum*, se hallaron trastornos de la coagulación por aumento del tiempo de protrombina en el 47% de los casos, aumento del tiempo de tromboplastina activada en el 35% y aumento del tiempo de trombina en el 62,5%. Hubo trombocitopenia en el 85%, agregación plaquetaria en el 95% y hemorragia en el 15%. La mortalidad fue mayor en los niños con tiempo de protrombina prolongado (1,4 veces mayor) y elevación de la disponibilidad del factor plaquetario III (1,7 veces)⁶⁵.

En 17 pacientes hospitalizados de Manaus (Amazonía, Brasil), con MG por *P. vivax*, hubo 41% (n=7) con edad de un mes a siete años. Los casos fueron confirmados con PCR. Recibieron tratamiento con cloroquina-primaquina; todos respondieron a la cloroquina. Hubo una muerte (mujer de 46 años, con anemia grave y SDRA. Entre los siete niños, hubo cinco hombres y dos mujeres y las complicaciones más frecuentes fueron anemia grave (n=4) e ictericia (n=3). En esos niños, la enfermedad duró de tres a diez días; tuvieron estos valores promedio: parasitemia 6565/uL; hemoglobina 6,0 g/dL; leucocitos 10971/uL; plaquetas 131 571/uL; creatinina sérica 0,46 mg/dL; bilirrubina total 3,2 mg/dL; bilirrubina directa 1,9 mg/dL; transaminasas AST 170 UI/L y ALT 209 UI/L⁶⁶. Varios países tienen guías propias para la atención de la MG en niños, como sucede en Inglaterra (Maitland et al 2005)⁶⁷ y en Colombia³⁹.

SIGNOS DE PELIGRO

Se han identificado signos de peligro que pueden alertar sobre la evolución a MGI^{36,68} y

en niños de Malawi se ha reconocido cuatro: alteración de la conciencia (RR: 3,3; IC95%: 1,6-7,0), dificultad respiratoria (RR: 3,9; IC95%: 2,0-7,7), hipoglucemia (RR: 3,3; IC95%: 1,6-6,7) e ictericia (RR 2,6; IC96%: 1,1-6,3)⁶⁸. También se han identificado posibles signos o factores de riesgo de un resultado o desenlace grave o fatal de la malaria cerebral infantil: nivel del coma, rigidez de descerebración, hipoglucemia y elevados niveles de urea, mientras que en esos niños nigerianos la fiebre, el vómito y la anemia no se asociaron al pronóstico⁶⁹.

En niños gambianos con malaria cerebral, los signos que predijeron la muerte con más probabilidad fueron la frialdad periférica, el coma profundo y la hipoglicemia⁷⁰. En Gabón, 92% de 583 niños entre 0-10 años con MGI por *P. falciparum*, que presentaron anemia grave tenían menos de cinco años²⁸. En ese estudio, los indicadores pronósticos con mayor proporción de mortalidad asociada fueron coma/convulsiones, hiperlactatemia e hipoglucemia y la mayor letalidad ocurrió en niños con los tres signos. En el estudio sobre MG por *P. falciparum* adelantado en pacientes de Tumaco y Turbo, los signos y síntomas clásicos presentes durante la enfermedad fueron similares en paludismo complicado y no complicado, pero algunos considerados como signos de peligro, si tuvieron mayor probabilidad de presentarse en el paciente complicado, como fueron ictericia, hiperpirexia, taquipnea y alteraciones neurológicas³.

Se ha propuesto una escala simple para predecir el desenlace de la MG en adultos. La acidosis y la malaria cerebral medida con escala Glasgow para coma fueron los principales predictores independientes del desenlace. La escala Coma Acidosis Malaria (CAM) de 5 puntos se derivó en forma simple de esas dos variables. La mortalidad crece fuertemente al aumentar el puntaje. A puntaje CAM de <2 predijo sobrevivencia con un valor predictivo positivo (PPV) de 96% (IC95% 93%– 98%). En 14 entre 331 pacientes que murieron con puntaje CAM <2, 79% (11/14) tuvieron falla renal y la muerte sucedió tarde

luego de la admisión hospitalaria (mediana: 108 horas; rango: 40–360 horas). Los autores concluyen que los pacientes con puntaje <2 en la escala CAM pueden tratarse en forma segura en un servicio general, donde se garantice que la puede medirse la función renal⁷¹. La escala no se ha validado en niños.

TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE INFANTIL

La mayoría de las muertes en pacientes que se hospitalizan sucede dentro de las 24 horas siguientes al ingreso, antes de que se obtengan los efectos benéficos del tratamiento⁷². La hipovolemia es una característica común de los niños con MG complicada por acidosis⁷³.

El objetivo primario de tratamiento antimalárico en la MG, definida según los llamados criterios de OMS⁷⁴, es prevenir la muerte. La prevención de la recrudescencia y el evitar eventos adversos menores son secundarios. En el tratamiento de la malaria cerebral, la prevención de secuelas neurológicas es también un objetivo importante. En el tratamiento de la malaria gestacional, salvar la vida de la madre es el objetivo primario⁷⁴.

Day y Dondorp en 2007 sostuvieron que “pocos estudios clínicos con adecuado poder metodológico se han dirigido a mejorar la atención de la MG en los últimos años, pero esta situación está cambiando lentamente. El tratamiento contra la MG está siendo transformado por el desarrollo y despliegue del artesunato hidrosoluble y derivados suyos. El artesunato parenteral es actualmente el tratamiento de elección en las zonas de baja transmisión y en los trimestres dos y tres del embarazo. Hay investigación en curso para determinar si se debe sustituir a la quinina como tratamiento de elección en niños africanos... El desarrollo de supositorios de artesunato ofrece otra perspectiva interesante y la posibilidad de tratar a los pacientes con enfermedad grave en áreas rurales remotas”⁷⁵.

La malaria grave o complicada por *P. falciparum* o por *P. vivax*, se trata exclusivamente con las siguientes dos clases de drogas

actualmente disponibles por vía parenteral (Intravenosa e Intramuscular): alcaloides de quinina (quinina y quinidina) y los derivados de la artemisinina (artesunato, arteméter, artemotil)⁷⁴. Esas y solo esas son las que recomienda la OMS. El tratamiento con quinina se estableció hace varios decenios y varias sales de quinina se han desarrollado para uso parenteral, pero el diclorhidrato es el más usado⁷⁴.

Los estudios que comparan artesunato o arteméter con quinina básicamente se refieren al uso de arteméter intramuscular o intrarrectal (supositorios) y de artesunato intravenoso o intrarrectal. El estado actual de la información con base en revisiones sistémicas del tipo metanálisis, indica que arteméter intramuscular o artesunato intravenoso son en esencia, iguales a la quinina intravenosa en las variables comparadas y solo hay superioridad de aquellos en el menor tiempo de eliminación de la parasitemia. Los estudios y los pacientes involucrados son relativamente pocos (máximo 12 estudios y alrededor de 2000 pacientes) y todos están concentrados en África y el sureste de Asia⁷⁶.

Una revisión sistemática de enero de 2009, en diez estudios con 1417 niños con MG, comparó el uso de quinina por vías rectal, intravenosa o intramuscular; no halló diferencia estadísticamente significativa en cuanto a estos desenlaces: muerte, eliminación de parásitos a las 48 horas y 7 días, tiempos de eliminación de parásitos, de fiebre y del coma, duración de hospitalización y tiempo para beber⁷⁶.

CONCLUSIONES

La información proveniente de estudios en América, incluida Colombia, sobre MGI es, en la práctica, ausente, en todos los aspectos relacionados con la enfermedad. Hay urgencia manifiesta de adelantar estudios autóctonos sobre la MGI en América, que incluyan los cuadros por *P. falciparum* y por *P. vivax*. Los informes sobre cuadros graves ocasionados por esta última especie son crecientes en el mundo y esta especie causa 65-80% de la malaria en

Colombia, dependiendo de la región. La pertinencia de los criterios de OMS 2000 para la malaria grave/complicada aún se debate, especialmente en lo que se refiere a los niños. Esa definición es sensible y apropiada para propósitos clínicos, pero incluye a personas con enfermedad no malárica grave y con parasitemia. Es fundamental recordar siempre que el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado son la regla indispensable para evitar complicaciones a los niños con malaria y para reducir la mortalidad por esta.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS

Ninguno para manifestar.

FINANCIACIÓN

Universidad de Antioquia-Codi 2011, proyecto sobre malaria grave en niños.

Universidad de Antioquia-Estrategia de Sostenibilidad 2011-2012.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- González L, Guzmán M, Carmona J, Lopera T, Blair S. Características clínico-epidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por malaria en Medellín (Colombia). *Acta méd Colomb* 2000;25:163-70.
- Tobón A, Giraldo C, Piñeros J, Arboleda M, Blair S, Carmona-Fonseca J. Epidemiología de la malaria falciparum complicada: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia, 2003. *Rev bras epidemiol* 2006-b;9:283-96.
- Tobón A, Piñeros J, Blair S, Carmona-Fonseca J. Clínica de la malaria complicada debida a P. falciparum Estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo (Colombia). *Iatreia* 2006-a;19:339-55.
- Padilla J, Piñeros J. Situación de la malaria en el Pacífico nariñense durante el año 2001. Informe preliminar. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional IQEN 2001;6:269-75.
- Piñeros J, Padilla J, Montoya R, García I. Malaria grave en un hospital de segundo nivel del Pacífico colombiano, 2001. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional IQEN 2001;6:361-6.
- Quirós O, Bernal O, López Y. Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes por malaria complicada en las regiones endémicas de Antioquia, 2000. Consulta: 8 marzo 2011. <http://graal.uab.cat/PowerPoint/malaria.ppt>. 2001.
- Bardales-Tuesta F, De La Puente-Olortegui C. Manejo en UCI de la malaria falciparum severa y complicada. *Bol Soc Peru Med Interna* 2000;13:30-9.
- Quino H, Durand S, Maguiña C. Malaria por Plasmodium falciparum en adultos hospitalizados de Iquitos: aspectos clínicos y epidemiológicos. *Acta méd Peru* 2001;18:52-7.
- Noronha E, Alecrim M, Sierra-Romero G, Macêdo V. Estudo clínico da malária falciparum em crianças em Manaus, AM, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33:185-90.
- Silva F, Carmo R, Bastos S. Estudio retrospectivo de 49 casos de malaria internados no Hospital das Clinicas - UFMG, de 1981 a 1992. *Rev Med Minas Gerais* 1995;5:230-5.
- Kochar D, Das A, Kochar S, Saxena V, Sirohi P, Garg S, et al. Severe Plasmodium vivax malaria: A report on serial cases from Bikaner in Northwestern India. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:194-8.
- Picot S, Bienvenu S. Plasmodium vivax sera-t-il un autre tueur en série? *Medecine/Sciences* 2009;25:622-6.
- Tjitra E, Anstey N, Sugiarto P, Warikar N, Kenangalem E, Karyana M, et al. Multidrug-resistant Plasmodium vivax associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Med* 2008;5(6):e128.
- Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder J, Alpers M, et al. Plasmodium vivax and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med* 2008;5:e127.
- Bellanger A, Bruneel F, Barbot O, Mira J, Millon L, Houzé P, et al. Severe Plasmodium malariae malaria in a patient with multiple susceptibility genes. *J Travel Med* 2010;17:201-2.
- Rahman W, Chotivanich K, Silamut K, Tanomsing N, Hossain A, Faiz M, et al. Plasmodium malariae in Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104(1):78-80.
- Haydoura S, Mazboudi O, Charafeddine K, Bouakl I, Baban T, Taher A, et al. Transfusion-related Plasmodium ovale malaria complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a non-endemic country. *Parasitol Int* 2011;60:114-6.
- Imbert P, Rapp C, Buffet P. Pathological rupture of the spleen in malaria: analysis of 55 cases (1958-2008). *Travel Med Infect Dis* 2009;7:147-59.
- Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Gete-García L, Gómez-Herruz P, López-Rubio M, Esteban-Gutiérrez G. Infección por Plasmodium ovale: descripción de 16 casos y revisión. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:204-8.
- Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Mesa-Latorre J, Culebras-López A, de Pablo-Sánchez R. Acute respiratory distress syndrome in a case of Plasmodium ovale malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:391-3.
- Cox-Singh J, Davis T, Lee K, Shamsul S, Matusop A, Ratnam S, et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008; 46:165-71.

22. Sabbatani S, Fiorino S, Manfredi R. The emerging of the fifth malaria parasite (*Plasmodium knowlesi*): a public health concern? *Braz J Infect Dis* 2010;14:299-309.
23. Malariasite. Malaria. Acceso: 1 junio 2010. <http://www.malariasite.com/>. Clinical features of malaria. Acceso: 1 junio 2010. <http://www.malariasite.com/malaria/ClinicalFeatures.htm>.
24. Luxemburger C, Ricci F, Nosten F, Raimond D, Bathet S, White N. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1997;91:256-62.
25. Krishna S, Waller D, ter Kuile F, Kwiatkowski D, Crawley J, Craddock C, et al. Lactic acidosis and hypoglycaemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:67-73.
26. Molyneux M, Taylor T, Wirima J, Borgstein A. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *QJM* 1989;71:369-71.
27. Planche T, Agbenyega T, Bedu-Addo G, Ansong D, Owusu-Ofori A, Micah F, et al. A prospective comparison of malaria with other severe diseases in African children: prognosis and optimization of management. *Clin Infect Dis* 2003;37:890-7.
28. Dzeing-Ella A, Nze Obiang P, Tchoua R, Planche T, Mboza B, Mbounja M, et al. Severe falciparum malaria in Gabonese children: clinical and laboratory features. *Malar J* 2005;4:1.
29. Carneiro I, Roca-Feltrer A, Griffin J, Smith L, Tanner M, Schellenberg J, et al. Age-patterns of malaria vary with severity, transmission intensity and seasonality in sub-Saharan Africa: a systematic review and pooled analysis. *PLoS One* 2010;5(2): e8988.
30. Okiro E, Al-Taiar A, Reyburn H, Idro R, Berkley J, Snow R. Age patterns of severe paediatric malaria and their relationship to *Plasmodium falciparum* transmission intensity. *Malar J* 2009;8:4.
31. Mishra S, Mohanty S, Mohanty A, Das B. Management of severe and complicated malaria. *J Postgrad Med* 2006;52:281-7.
32. Anumudu C, Okafor C, Ngwumohaike V, Afolabi K, Nwuba R, Nwagwu M. Epidemiological factors that promote the development of severe malaria anaemia in children in Ibadan. *African Health Sciences* 2007;7:80-5.
33. Greenwood B. The epidemiology of malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91:763-9.
34. Maitland K How Do We Treat Children with Severe Malaria? In: Andrew J, Pollard A and Finn A, editors. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children*. New York: Springer 2006.p.9-21.
35. WHO. World Health Organization, The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Severe falciparum malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2000;94(Supl 1).
36. Imbert P. Groupe de pédiatrie tropicale de la Société française de pédiatrie. [Criteria of severity in childhood falciparum malaria] [en francés]. *Arch Pediatr* 2003; 10 Suppl 5:532s-538s.
37. Imbert P, Gerardin P, Rogier C, Ka A, Jouvencel P, Brousse V, et al. Severe falciparum malaria in children: a comparative study of 1990 and 2000 WHO criteria for clinical presentation, prognosis and intensive care in Dakar, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96:278-81.
38. Bejon P, Berkley J, Mwangi T, Ogada E, Mwangi I, Maitland K, et al. Defining childhood severe falciparum malaria for intervention studies. *PLoS Med* 2007;4(8):e251.
39. Colombia-Ministerio-de-Salud Resolución no. 00412 de 2000. Guía de atención de la malaria. Bogotá: Minsalud,2000.
40. Schellenber G, Menendez C, Kahigwa E, Font F, Galindo C, Acosta C, et al. African children with malaria in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission: features on admission to the hospital and risk factors for death. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:431-8.
41. Kreamsner P, Valim C, Missinou M, Olola C, Krishna S, Issifou S, et al. Prognostic value of circulating pigmented cells in African children with malaria. *J Infect Dis* 2009;199:142-50.
42. Hänscheid T, Frita R, Längin M, Kreamsner P, Grobusch M. Is flow cytometry better in counting malaria pigment-containing leukocytes compared to microscopy? *Malar J* 2009;8:255.
43. López M, Arango E, Arias L, Carmona-Fonseca J. Hemozoína intraleucocitaria como indicador de malaria complicada por *Plasmodium falciparum*. *Acta méd Colomb* 2004;29:80-7.
44. Milner Jr D, Montgomery J, Seydel K, Rogerson S. Severe malaria in children and pregnancy: an update and perspective. *Trends in Parasitology* 2008;24:590-8.
45. Marsh K, English M, Crawley J, Peshu N. The pathogenesis of severe malaria in African children. *Ann Trop Med Parasitol* 1996;90:395-402.
46. Artavanis-Tsakonas K, Tongren J, Riley E. The war between the malaria parasite and the immune system: immunity, immunoregulation and immunopathology. *Clin Exp Immunol* 2003;133:145-52.
47. Diderichsen F, Evans T, Whitehead M. Bases sociales de las disparidades en salud. Desafío a la falta de equidad en la salud. De la ética a la acción. Publicación Científica 585. Washington: OPS, Fundación Rockefeller,2002.
48. Breman J, Alilio M, Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(Suppl 2).
49. Breilh J Epidemiología, economía, medicina y política. 3 ed. México D.F: Distribuciones Fontamara,1986.
50. Breilh J Epidemiología crítica. Ciencia emancipadora e

- interculturalida. Buneos Aires (Argentina): Lugar Editorial,2003.
51. Koram K, Bennett S, Adiamah J, Greenwood B. Socio-economic determinants are not major risk factors for severe malaria in Gambian children. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995;89:151-4.
 52. Anstey N, Russell B, Yeo T, Price R. The pathophysiology of vivax malaria. *Trends Parasitol* 2009; 25: 220-227.
 53. Buffet P, Safeukui I, Deplaine G, Brousse V, Prendki V, Thellier M, et al. The pathogenesis of Plasmodium falciparum malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood* 2011;117:381-92.
 54. Maitland K, Marsh K. Pathophysiology of severe malaria in children. *Review. Acta Trop* 2004;90:131-40.
 55. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu R. Clinical review: Severe malaria. *Critical Care* 2003;7:315-23.
 56. Doolan D, Dobaño C, Baird J. Acquired immunity to malaria. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:13-36.
 57. Calis J, Phiri K, Faragher E, Brabin B, Bates I, Cuevas L, et al. Severe anemia in Malawian children. *N Engl J Med* 2008;358: 888-99. *Comentarios en: N Engl J Med.* 2008 May 2022;2358(2021):2291; author reply 2291; *N Engl J Med.* 2008 May 2022;2358(2021):2290; author reply 2291; *N Engl J Med.* 2008 May 2022;2358(2021):2290-2001; author reply 2291.
 58. Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:87-93.
 59. Novelli E, Hittner J, Davenport G, Ouma C, Were T, Obaro S, et al. Clinical predictors of severe malarial anaemia in a holoendemic Plasmodium falciparum transmission area. *Br J Haematol* 2010;149:711-2.
 60. Ong'echa J, Remo A, Kristoff J, Hittner J, Were T, Ouma C, et al. Increased circulating interleukin (IL)-23 in children with malarial anemia: in vivo and in vitro relationship with co-regulatory cytokines IL-12 and IL-10. *Clin Immunol* 2008;126:211-21.
 61. Mohan A, Sharma S, Bollineni S. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. *J Vector Borne Dis* 2008;45:179-93.
 62. Das B. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis* 2008;45:83-97.
 63. Ehrlich J, Eke F. Malaria-induced renal damage: facts and myths. *Pediatr Nephrol* 2007;22:626-37.
 64. Planche T, Dzeing A, Ngou-Milama E, Kombila M, Stacpoole P. Metabolic complications of severe malaria. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005;295:105-36.
 65. Prasad R, Das B, Pengoria R, Mishra O, Shukla J, Singh T. Coagulation status and platelet functions in children with severe falciparum malaria and their correlation of outcome. *J Trop Pediatr* 2009;55:374-8.
 66. Alexandre M, Ferreira C, Siqueira A, Magalhães B, Mourão M, Lacerda M, et al. Severe Plasmodium vivax Malaria, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1611-4.
 67. Maitland K, Nadel S, Pollard A, Williams T, Newton C, Levin M. Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom. *BMJ* 2005;331:337-43.
 68. Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995;332:1399-404.
 69. Walker O, Salako L, Sowunmi A, Thomas J, Sodeine O, Bondi F. Prognostic risk factors and post mortem findings in cerebral malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:491-3.
 70. Jaffar S, Van Hensbroek M, Palmer A, Schneider G, Greenwood B. Predictors of a fatal outcome following childhood cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:20-4.
 71. Hanson J, Lee S, Mohanty S, Faiz M, Anstey N, Charunwatthana P, et al. A simple score to predict the outcome of severe malaria in adults *CID* 2010; 50: 679-685. *CID* 2010;50:679-85.
 72. Idro R, Aketch S, Gwer S, Newton C, Maitland K. Research priorities in the management of severe Plasmodium falciparum malaria in children. *Ann Trop Med Parasitol* 2006;100:95-108.
 73. Pamba A, Maitland K. Fluid management of severe falciparum malaria in African children. *Trop Doct* 2004;34:67-70.
 74. WHO World Health Organization. Guidelines por the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108. Geneva: WHO,2006.
 75. Day N, Dondorp A. The management of patients with severe malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(6 Suppl):29-35.
 76. Carmona-Fonseca J *Tratamientos para malaria basados en artemisininas: Revisión general y notas sobre su uso en Colombia.* Medellín: Grupo Salud y Comunidad-Universidad de Antioquia,2009.