

Complicaciones pulmonares en malaria

Carolina Giraldo Sierra^{1,2}
Silvia Blair Trujillo MD²
Alberto Tobón Castaño MD²

Resumen

La malaria es una de las enfermedades parasitarias más comunes en el mundo; anualmente afecta entre 200 y 300 millones de personas, con uno a dos millones de muertes debidas entre otras causas a las complicaciones agregadas, como malaria cerebral, disfunción hepática y renal, alteraciones metabólicas, hematológicas y pulmonares (1). Dentro de estas últimas, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y el edema pulmonar, son manifestaciones que se presentan con una frecuencia de 3% a 10% en malaria por *P. falciparum* y por *P. vivax*, con una

mortalidad que puede ascender al 40% (2). Se presentan dos casos de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda y uno de edema pulmonar secundarios a malaria por *P. falciparum* y se revisan las complicaciones pulmonares en malaria, su definición, epidemiología, patogenia, criterios diagnósticos y su tratamiento. **Palabras clave:** Malaria, *Plasmodium falciparum*, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, Lesión Pulmonar Aguda, Edema Pulmonar. ☉

Infectio 2005; 8(4): 279-292

Introducción

La malaria es endémica en más de 100 países, el número de casos informados anualmente se ha mostrado en ascenso y se estima para el año 2004 una incidencia de 352 millones de casos clínicos con una mortalidad que puede alcanzar los 3 millones de casos atribuibles en su mayoría a *Plasmodium falciparum* (3).

La malaria complicada puede manifestarse con hiperpirexia, confusión, somnolencia o debilidad extrema y luego presentarse deterioro de la consciencia hasta un coma profundo (malaria cerebral); o puede presentarse falla renal, falla hepática, coagulación intravascular

diseminada, anemia grave, disturbios hidroelectrolíticos, hipoglicemia grave y septicemia (malaria algida) hasta disfunción multiorgánica; el cuadro clínico puede ser diferente según la edad y el estado inmunológico del paciente (1). Las complicaciones pulmonares en pacientes con malaria son poco informadas, sin embargo producen una alta mortalidad (4). Con este artículo se pretende dar elementos para el diagnóstico temprano y manejo adecuado de estas complicaciones, a partir de la presentación de tres casos de malaria con compromiso pulmonar en pacientes colombianos.

Recibido para evaluación: 12/08/2004 - Aprobado para publicación: 15/11/2004

1 Joven investigadora, Estudiante medicina Universidad de Antioquia.

2 Grupo Malaria, Universidad de Antioquia.

Este documento es producto del trabajo de investigación «Epidemiología de la malaria complicada en dos municipios colombianos» financiado por Colciencias, Instituto Departamental de Salud de Nariño y Universidad de Antioquia.

Grupo Malaria—Universidad de Antioquia. Calle 62 # 52-59 Edificio Sede de Investigación Universitaria SIU, Torre 1, Lab 610, Medellín—Colombia. Tel 574-2106487.

Correspondencia: malaria@quimbaya.udea.edu.co

carolinagirdos@hotmail.com

sblair@quimbaya.udea.edu.co

Reporte de casos

Se revisan retrospectivamente las historias clínicas de tres pacientes que ingresaron al estudio "Epidemiología de la malaria complicada en dos municipios colombianos, 2003" con diagnóstico de malaria por *P. falciparum*. Se describe su cuadro clínico y se recogen en las tablas 1 y 2 los principales datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, tratamiento y complicaciones.

CASO 1. Niño de ocho años, raza mestiza, natural y residente en Tumaco (Nariño). Consulta al hospital local con un cuadro clínico de cuatro días de evolución, consistente en fiebre, escalofrío, sudoración y cefalea, con posterior aparición de dificultad respiratoria y edema en miembros inferiores. Al examen físico de ingreso se encontró: frecuencia cardíaca (FC) 90 por minuto, frecuencia respiratoria (FR) 52 por minuto, presión arterial (PA) 100/66 mmHg y temperatura axilar (T^{ax}) 38.5°C, ictericia conjuntival, tiraje subcostal, disminución del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares (ACP), estertores crepitantes en base pulmonar derecha, dolor abdominal a la palpación sin hepato-esplenomegalia. La radiografía de tórax evidenció infiltrados alveolares bilaterales con opacidad en ángulo costo-diafragmático derecho compatible con derrame pleural. Los exámenes paraclínicos informaron: Hemoglobina (Hb) 8.5 mg/dl, hematocrito 26.6%, recuento leucocitario 8300 leucocitos/ul con 75% de neutrófilos, glicemia 75 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre (BUN) 5 mg/dl, creatinina 1.2 mg/dl, bilirrubina total 0.6 mg/dl, bilirrubina directa 0.22 mg/dl, aspartato-amino-transferasa (AST) 24UI, alanino-amino-transferasa (ALT) 12 UI, gota gruesa positiva para *P. falciparum* con un recuento de 6480 anillos/ul (0.2% de glóbulos rojos parasitados -GRp-). Se inició tratamiento con mefloquina 15 mg/Kg (375 mg) y sulfadoxina-pirimetamina (SP) 25mg/Kg (625 mg), con notable mejoría.

CASO 2. Paciente masculino de dos años de edad, natural y residente en Turbo (Antioquia), quien consultó al hospital local por un cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en fiebre, escalofrío, sudoración, anorexia, vómito, dolor abdominal, tos y dificultad para respirar. Al examen físico de ingreso se encontró: FC 140/minuto, FR 43/minuto, PA 90/60 mmHg, T^{ax} 38.5 °C, mucosas secas, roncus y sibilancias en ACP, tiraje

subcostal, dolor abdominal a la palpación y hepatomegalia de dos centímetros. Se realizan paraclínicos de ingreso que mostraron: Hb 9.3 mg/dl, plaquetas de 95000/ml, glicemia de 77 mg/dl, creatinina 0.7 mg/dl, BUN 15 mg/dl, BT 0.98 mg/dl, BD 0.26 mg/dl, AST 90 UI, hemoparásitos de 43520 anillos/ul (1.1% GRp). Los rayos X de tórax mostraron infiltrados alveolares difusos en ACP.

Se inició tratamiento con cloroquina (CQ) más SP. Adicionalmente se suministró Penicilina benzatínica y salbutamol por impresión diagnóstica de neumonía basal derecha. El paciente evoluciona satisfactoriamente con desaparición de los síntomas al segundo día de tratamiento.

CASO 3. Paciente femenino de 19 años de edad, natural y residente en Turbo (Antioquia), gestante de 27 semanas, quien consultó por un cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en fiebre, escalofrío, sudoración, astenia, vómito y dificultad para respirar con tos. Al ingreso con FC de 80/min, FR 32/min, PA 120/70 mmHg y temperatura axilar 37.9 °C, con signos de deshidratación leve, ictericia escleral leve, dolor abdominal a la palpación y edema grado II en miembros inferiores. Los paraclínicos reportan: Hb 5.3mg/dl, hematocrito de 18%, plaquetas 38.000, glicemia 46 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, BUN 19 mg/dl, BT 1.78mg/dl, BD 1.42 mg/dl, AST 41 UI, hemoparásitos 67360 anillos/ul (2.6% GRp). La placa de Rayos X simple de tórax mostró infiltrado alveolar difuso en ACP compatible con edema pulmonar y una imagen radio-opaca en el ángulo costo-diafragmático derecho, compatible con derrame pleural. Se le inició tratamiento con quinina IV (1300 mg) más SP VO (1500 mg) como tratamiento antimalárico, con el que presentó vómito (3 episodios), hipoacusia, logorrea y ansiedad. Adicionalmente se suministraron otros medicamentos como dipirone, acetaminofén, metoclopramida, nifedipina, furosemida, terbutalina y oxígeno; ante la falta de mejoría la paciente y la necesidad de ser transfundida, fue remitida a un hospital de tercer nivel donde recibe terbutalina, furosemida y nifedipina, oxígeno y se transfunde con tres unidades de glóbulos rojos. La paciente mejoró completamente de su cuadro clínico tres días luego de su hospitalización.

Se resumen en las tablas 1 y 2 los principales datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, tratamiento y complicaciones, de los casos clínicos descritos.

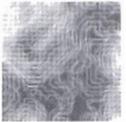


TABLA 1

Datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
EDAD Y SEXO	8 años, masculino	2 años, masculino	19 años, femenino
LUGAR DE RESIDENCIA	Tumaco (Nariño)	Turbo (Antioquia)	Turbo (Antioquia)
TIEMPO DE EVOLUCION	4 días	4 días	15 días
SINTOMÁS INICIALES	F-E-S*, Dificultad respiratoria y edema de miembros inferiores	F-E-S, vómito, dificultad para respirar y tos	F-E-S, vómito, dificultad para respirar y tos.
SIGNOS VITALES	FC 90 min, FR 52 min, PA 100/60, T° 38.5°C	FC 140 min, FR 43 min, PA 90/60, T° 38.5°C	FC 80 min, FR 32 min, PA 120/70, T° 37.9°C
EXAMEN FÍSICO	Disminución de murmullo vesicular en ACP, estertores crepitantes en base pulmonar derecha	Tiraje subcostal. Roncus y sibilancias en ACP, dolor abdominal y hepatomegalia	DHT leve, dolor abdominal a la palpación, edema GII de miembros inferiores
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	Infiltrados algodonosos bilaterales con derrame pleural derecho.	Infiltrado alveolares difusos en ACP, sin consolidaciones pulmonares	Infiltrado alveolares difusos en ACP compatible con edema pulmonar y derrame pleural derecho
DIAGNÓSTICOS	Malaria y SDRA	Malaria, SDRA y neumonía basal derecha?	Malaria, anemia severa, edema pulmonar y derrame pleural derecho
TRATAMIENTOS	Mefloquina más Sulfa-pirimetamina	Cloroquina más sulfa-pirimetamina Penicilina benzatinica Salbutamol	Quinina más sulfa-pirimetamina. Dipirona, terbutlina, O ₂ , furosemida, nifedipina.

*F-E-S: fiebre, escalofrío, sudoración

TABLA 2

DATOS DE LABORATORIO

		CASO 1	CASO 2	CASO 3
PARASITEMIA INICIAL	(anillos/ul)	6480	43520	67360
HEMOGLOBINA	(mg/dl)	8.3	9.3	5.3
HEMATOCRITO	(%)	26.6	33.4	18
PLAQUETAS		113000	95000	38000
GLICEMIA	(mg/dl)	75	77	46
CREATININA	(mg/dl)	1.1	0.7	1
NITROGENO UREICO	(mg/dl)	5	15	19
BILIRRUBINA TOTAL	(mg/dl)	0.6	0.98	1.78
BILIRRUBINA DIRECTA	(mg/dl)	0.22	0.26	1.42
AST	(U/l)	24	90	41
ALT	(U/l)	12	-	-

Discusión

Signos y síntomas indicadores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares en los casos clínicos descritos. La malaria tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, las cuales dependen del compromiso de determinados órganos blanco que están implicados en el proceso de la enfermedad. La complicación pulmonar en malaria va desde Lesión Pulmonar Aguda (LPA) y edema pulmonar hasta Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), cuyas manifestaciones incluyen aumento de la frecuencia respiratoria, tos, aleteo nasal y tiraje subcostal.

En los casos clínicos descritos, aparte de los síntomas propios de la malaria como fiebre, escalofrío, y síntomas constitucionales, los pacientes inician con dificultad respiratoria y tos; objetivamente se describe aumento de la frecuencia respiratoria (tener en cuenta su valor de acuerdo a la edad y descartar que se deba a hiperpirexia), tiraje subcostal, dolor torácico y ruidos sobreagregados en los campos pulmonares.

Como se puede observar, son signos fáciles de identificar, lo importante es tenerlos en cuenta, buscarlos y prever el desarrollo de una complicación, para tratarla a tiempo e incluso prevenirla.

Ayudas paraclínicas que permiten confirmar el diagnóstico de SDRA/LPA. Para hacer el diagnóstico de una complicación pulmonar en malaria, es necesario tener en cuenta los síntomas propios de la malaria, los signos asociados a SDRA y dentro de los paraclínicos, además de la gota gruesa para establecer el diagnóstico de especie y la parasitemia, se requiere de unos Rayos X simple de tórax, e idealmente de gases arteriales.

Para la lectura de la placa de tórax se debe tener en cuenta que los primeros signos radiológicos aparecen 12-24 horas después del inicio de la complicación, se observan infiltrados intersticiales o alveolares difusos sin cardiomegalia y el derrame pleural es infrecuente. En los gases arteriales se describe una hipoxemia leve e incluso una alcalosis respiratoria (por el aumento de la frecuencia respiratoria).

En los casos clínicos descritos el diagnóstico es eminentemente clínico, pero en los que se contó con una placa simple de tórax, se evidencian los infiltrados alveolares difusos en ACP y signos

compatibles con derrame pleural; en ningún paciente se realizaron gases arteriales por ausencia del recurso en los lugares de atención.

Complicaciones asociadas a las manifestaciones pulmonares en malaria por *P. falciparum*. El espectro clínico de la malaria es muy amplio debido, entre otras cosas, al número de sistemas que afecta y a su complejo mecanismo fisiopatológico. Las complicaciones pulmonares se han asociado con una mortalidad por encima del 40%, ya que la mayoría de los casos se acompañan de alteraciones hidroelectrolíticas, shock y disturbios hemodinámicos. En los pacientes descritos, se observa, principalmente en el caso 3, una hiperparasitemia marcada, con anemia severa, trombocitopenia, hipoglucemia de 46mg/dl y bilirrubinas plasmáticas elevadas, lo que empeora su pronóstico.

Tratamiento que debe instaurarse en malaria complicada. Cuando se detecta una complicación malarica debe iniciarse inmediatamente la terapia antimalárica descrita en la tabla 3, y suministrar los cuidados y soporte específico para el tipo de complicación; en este caso el soporte respiratorio que incluye: aumentar el aporte de oxígeno, controlar líquidos y administrar furosemida en caso de edema pulmonar.

En los casos clínicos descritos, los pacientes 1 y 2 no recibieron el tratamiento antimalárico apropiado, sin embargo tuvieron mejoría clínica y parasitológica. La paciente del caso 3 recibió Quinina más Sulfadoxina Pirimetamina, soporte respiratorio y furosemida, tratamiento acorde con su estado clínico, lo que favoreció su recuperación.

Revisión de tema

Definición

Con el término Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) se describe un proceso que afecta a un grupo heterogéneo de pacientes con insuficiencia respiratoria, que presentan cuadro clínico, fisiopatológico y radiológico, que se caracteriza por disnea progresiva, secundaria a alteraciones severas del intercambio gaseoso, tanto para el oxígeno como para el CO² y disfunción en la mecánica pulmonar (5), horas o días después de que se ha producido una lesión local (alveolo-capilar) o sistémica grave (4).

TABLA 3

Tratamiento de la malaria complicada

MEDICAMENTO	DOSIS
QUININA 600mg/2ml solución inyectable	Dosis inicial Infusión de 20 mg/kg, disuelto en 300-500ml de dextrosa al 5-10% para pasar en 4 horas. Dosis mantenimiento Dosis de 10 mg/kg cada 8 horas, disolver y pasar en 4 horas. Sulfato de quinina V.O, hasta completar 7 días de tratamiento.
SULFADOXINA-PIRIMETAMINA 500 mg/25 mg	25 mg/kg de SDX y 1 mg de PYR, administración por Sonda Nasogástrica.
PRIMAQUINA 15 mg	0.6 mg/kg dosis única.

Nota: Se debe disminuir a un tercio la dosis indicada, en caso de falla renal o compromiso hepático.

El SDRA fue descrito por Ashbaugh et al. 1967 (6) quienes analizaron los hallazgos clínicos y de laboratorio en 12 pacientes de Estados Unidos que presentaban disnea, disminución de la distensibilidad pulmonar, infiltrados difusos en los rayos X e hipoxemia refractaria; y necropsias con hallazgos como edema, atelectasias, inflamación, congestión vascular y hemorragias. Desde este reporte inicial, el SDRA se ha reconocido y ha sido objeto de investigación continua porque se ha asociado con la forma más severa de Lesión Pulmonar Aguda (LPA) (7); esta es definida como un síndrome de inflamación e incremento de la permeabilidad en la vasculatura pulmonar, asociado con anomalías fisiológicas, clínicas y radiológicas, que no pueden ser explicadas por falla cardíaca izquierda o con hipertensión pulmonar, pero que pueden coexistir (8).

En malaria, la injuria pulmonar forma parte de un síndrome de disfunción orgánica múltiple, que se manifiesta por LPA/SDRA o por edema pulmonar, ambos con mecanismos fisiopatológicos y presentaciones clínicas diferentes (2). También se han descrito otras manifestaciones pulmonares como: bronquitis, neumonía, asma, efusiones pleurales aisladas, edema intersticial, TBC pulmonar y consolidaciones lobares, asociadas tanto a *P. falciparum* como a *P. vivax* (9, 10).

Epidemiología

Los signos y síntomas respiratorios ocurren entre 3% y 10% de los pacientes con malaria aguda, los cuales presentan un amplio espectro clínico que varía desde leves alteraciones del tracto respiratorio

superior, pasando por LPA/SDRA hasta edema pulmonar fatal (2, 10, 11, 12). Se dice que en la mayoría de las necropsias de los pacientes con malaria severa se encuentra algún grado de compromiso pulmonar (13), como congestión capilar, edema pulmonar difuso, formación de membranas hialinas y hemorragias intra-alveolares (11).

Además, se ha informado, en pacientes con malaria por *P. falciparum*, el diagnóstico simultáneo con bronquitis, neumonía, SDRA, TBC y bronquitis asmática (9).

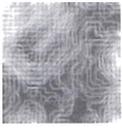
Gachot et al. (14) analizaron la incidencia de LPA/SDRA en pacientes con malaria por *P. falciparum* adquirida en África y Suramérica, y encontraron que 12 (30%) de 40 pacientes presentaron LPA, de los cuales 8 (20%) progresaron a SDRA. El edema agudo de pulmón, se presenta según varios autores en un tercio de los pacientes con malaria fatal por *P. falciparum* (11, 13).

Rajput et al. (9) mencionan que el rango de edad en el cual ocurren las complicaciones pulmonares en malaria, oscila entre 21-30 años, según los autores porque los jóvenes constituyen la mayor parte de la población, carecen de inmunidad contra la malaria y son viajeros frecuentes a zona endémica.

Gachot et al. 1995 (14) describen una presentación más tardía de la LPA, 36-42 años, en hombres, de raza blanca y negra y en viajeros no inmunes.

Factores de riesgo

La habilidad para identificar los pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias en malaria, depende básicamente del conocimiento



de los factores de riesgo que se han asociado con su producción, usualmente son:

- 1. Instauration temprana vs. tardía de la complicación pulmonar** con relación a la terapia antimalárica. Se ha postulado que la complicación pulmonar se desarrolla después de iniciado el tratamiento antimalárico y por tanto se ha investigado esta relación. Estudios realizados por Brooks et al. 1968 y Punyagupta et al. 1974 (11,15) han reportado edema pulmonar en pacientes tratados para malaria por *P. falciparum*, después de que la terapia con quinina, combinada con otros antimaláricos ha sido instaurada; sin embargo, en cuatro de 12 casos descritos por Punyagupta et al. y en uno de los casos reportados por Deaton, 1970 (16), la insuficiencia respiratoria se desarrolló antes de iniciar la terapia antimalárica, lo que contradice la hipótesis previamente planteada. De otro lado Gachot et al. (14) observaron que la LPA en pacientes con malaria se desarrolló en un lapso de 24 horas después de la iniciación de la quinina IV en 7 (60%) pacientes y entre 2-4 días después en cinco (40%) pacientes. Además se ha encontrado que los pacientes con LPA, recibieron tratamiento antimalárico más tardíamente que quienes no desarrollaron esta complicación (8.8 días vs. 4.9 días, $p < 0.05$) (14).
- 2. Parasitemia.** En los casos de LPA/SDRA/edema pulmonar reportados por Torres et al. 1997 (13), Carlini et al. 1999 (17) y Punyagupta et al. 1974 (15), los niveles de parasitemia fueron muy altos ($>2\%$, 5% y 30% GRp respectivamente); concluyen que el desarrollo de dichas complicaciones está directamente relacionada con la carga parasitaria. Sin embargo, Tanios et al. 2001 (18) y Safdar et al. 1999 (19), encontraron bajas parasitemias en pacientes con malaria y SDRA o edema pulmonar asociado, (0.5% y 1.2% GRp respectivamente) sin lesión orgánica adicional y SDRA producido cuatro días después del inicio de la terapia cuando la parasitemia por *P. vivax* estaba en 0.07% , refutando el concepto de que el nivel de parasitemia contribuye con el desarrollo de complicaciones pulmonares y lo explican más bien como un deterioro en el intercambio gaseoso independientemente de la parasitemia.

- 3. Infección mixta o superpuesta.** En el caso de SDRA por *P. vivax* analizado por Tanios et al. 2001(17) se busca mediante gotas gruesas seriadas y reacción en cadena de polimerasa (PCR), la presencia de infección mixta con *P. falciparum* y *P. vivax*, con el fin de descartar la coinfección como factor de riesgo para el desarrollo de SDRA como fue expuesto por Islam et al. 1995 (20), en la cual atribuyen el SDRA a la falla multiorgánica en malaria o a la infección mixta por *P. falciparum* y *P. vivax*. Aparte de lo anterior, Gachot et al. 1995 (14) encontraron que en cuatro pacientes con LPA por *P. falciparum*, tres desarrollaron SDRA, quienes tenían infección bacteriana concomitante que incluía Neumonía (*Streptococcus pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*) o bacteremias (*Escherichia Coli*, *Salmonella Enteritidis* y *Enterococcus faecalis*), lo cual según los autores complica el curso de los pacientes con malaria severa y conduce a menudo a shock séptico.

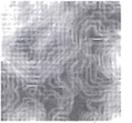
- 4. Otras complicaciones maláricas.** Las manifestaciones respiratorias en pacientes con malaria por *P. falciparum* aparecen en un subgrupo de pacientes en quienes la enfermedad es particularmente severa y que presentan concomitantemente falla renal, malaria cerebral, coagulación intravascular diseminada, acidosis metabólica, shock hipoglucemia y anemia, entre otras. (14, 15, 21)

Patogénesis

La conferencia del consenso Americano-Europeo en 1994 (22) clasificó en dos grupos los desórdenes clínicos asociados al desarrollo de SDRA independientemente de la patología de base así:

- Lesión pulmonar directa: infección pulmonar difusa, broncoaspiración, ahogamiento, inhalación de tóxicos.
- Lesión pulmonar indirecta: sepsis, trauma torácico, transfusiones múltiples.

La LPA y el SDRA son términos descriptivos que se aplican al síndrome causado por un aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo capilar, daño alveolar difuso y acumulación de edema pulmonar proteináceo (23-30) lo que lleva a un deterioro funcional en el pulmón. Aunque la principal función de dicho órgano es la oxigenación



y eliminación de CO_2 . estos no son marcadores específicos de la alteración funcional respiratoria o del daño alveolar *per se*. por lo que es importante tener en cuenta una secuencia de eventos que describen tanto la alteración estructural -daño alveolar difuso- como funcional -cambios en la permeabilidad de la membrana endotelial (Figura 1) (8).

La malaria debe ser entendida como una inflamación sistémica y los cambios observados en ella como el efecto de mediadores inflamatorios circulantes tipo citoquinas.

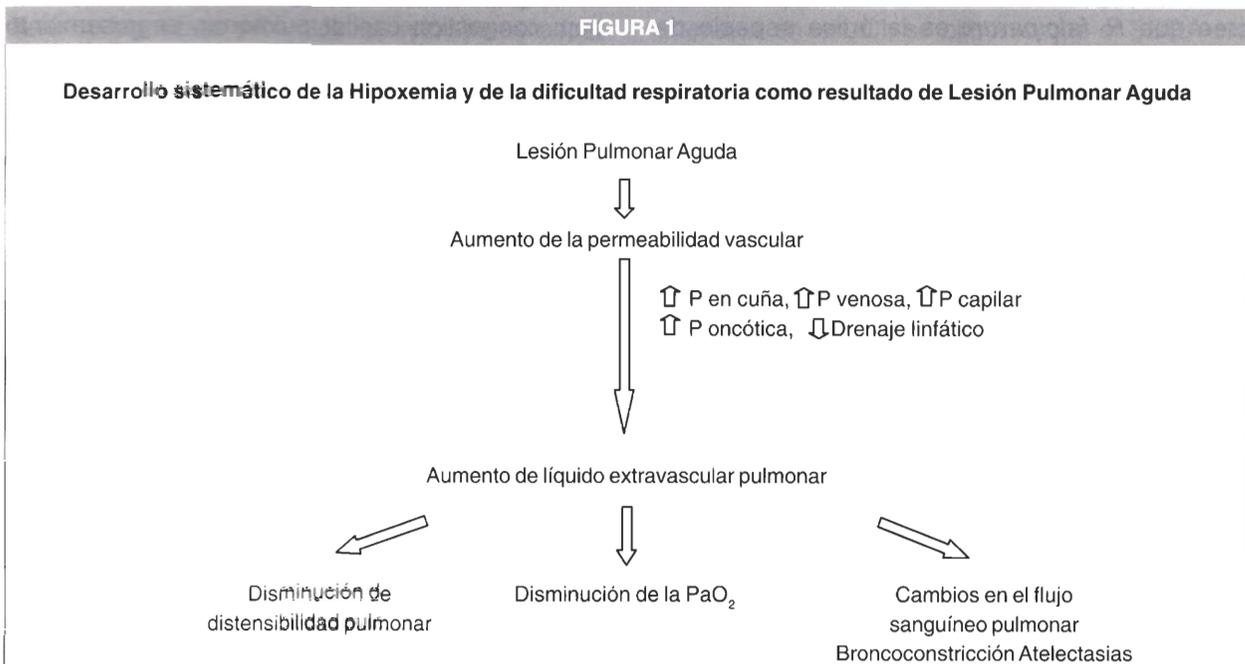
En la infección natural por *Plasmodium*, las células T CD8⁺ activadas podrían representar la verdadera barrera inmunológica a la introducción de esporozoitos en los humanos, por el insecto *Anopheles* infectado. Los linfocitos T activados por antígenos del *Plasmodium*, sintetizan interferón gamma, factores quimiotácticos de macrófagos, interleuquinas (IL-1 e IL-2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que promueven el reclutamiento y la activación de macrófagos, células asesinas naturales y neutrófilos, capaces de destruir el parásito (2).

Tras la liberación de TNF- α alfa en la infección por *Plasmodium*, se sucede un secuestro de neutrófilos en los pulmones, con aumento de su adherencia a las células endoteliales. La interacción endotelio-leucocito es la vía común de injuria

microvascular y tisular. En la infección aguda por *Plasmodium*, la célula endotelial sobreexpresa moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), cambiando su fenotipo no inflamatorio a proinflamatorio, al promover la adherencia de neutrófilos por interacción con integrinas y selectinas expresadas sobre la membrana plasmática de los neutrófilos y que median la interacción inicial de éstos con las células endoteliales. La activación de neutrófilos y la generación de productos metabólicos de oxígeno pueden contribuir a la injuria pulmonar en el paludismo; los metabolitos reactivos del oxígeno pueden funcionar sinérgicamente con proteasas derivadas de neutrófilos y causar disrupción de células endoteliales y aumentar la permeabilidad capilar pulmonar (2).

Además de adquirir un fenotipo proinflamatorio, por acción del TNF- α e IL-1, la célula endotelial se torna protrombótica y la monocapa endotelial pierde su función de barrera, permitiendo el paso de factores plasmáticos y células sanguíneas lo cual lleva a disminución de la actividad de la trombomodulina que conduce a alteración en la actividad de la proteína C y por tanto no se degradan los factores Va y VIIIa, de la coagulación, ni se contrarresta la acción del inhibidor 1 del activador del plasminógeno; además se aumenta la expresión del factor III de la coagulación asociado al endotelio y la liberación del factor de Von

FIGURA 1



P (presión)

Willebrand. Tempranamente en el curso del SDRA, la oclusión trombótica vascular pulmonar es responsable del aumento en la presión de la arteria pulmonar, junto con la vasoconstricción y el edema intersticial. En pulmones examinados postmortem, las lesiones vasculares más consistentes del SDRA son los microémbolos, presentes en el 95% de los casos.

Por infección parasitaria, en la membrana de los eritrocitos, los fosfolípidos cargados negativamente (fosfatidilserina) que normalmente se encuentran en la zona interna de la capa lipídica, pasan a la externa y esto puede activar el sistema de contacto de la coagulación, el sistema del complemento y los neutrófilos y disminuir a la vez, los inhibidores de trombina, antitrombina III y alfa-2 macroglobulina, por aumento de su consumo, instaurándose finalmente, un verdadero cuadro de coagulación intravascular diseminada.

La trombina generada induce quimiotaxis y agregación de neutrófilos con el consecuente daño tisular y alteración de la forma de la célula endotelial permitiendo el paso de proteínas de coagulación (fibrina) hacia el alvéolo, perpetuando las complicaciones pulmonares en malaria (2).

LPA/SDRA en *P. falciparum*

La patogénesis de las complicaciones pulmonares en *P. falciparum* depende de factores propios del parásito y factores del hospedero. Se cree que *P. falciparum* es la única especie de plasmodio que produce enfermedad microvascular, debido al desarrollo de excrescencias electrodensas en la membrana del glóbulo rojo parasitado, llamadas protuberancias, las cuales contienen proteínas ricas en histidina que facilitan la citoadherencia al endotelio de la microvasculatura general y entre ellas la del pulmón, a través de proteínas tales como la trombospondina, moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y el CD36.

El secuestro periférico de las células rojas parasitadas en el lecho capilar y postcapilar, y el estímulo a las células para la producción de citoquinas por el hospedero como el TNF- α , son los mecanismos responsables de las complicaciones por *P. falciparum*, entre ellas las pulmonares (18). Adicionalmente, se ha documentado, que al igual que en *P. vivax*, los monocitos intravasculares son observados en un alto grado en los capilares alveolares en comparación con la microvasculatura general, lo

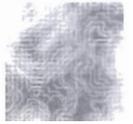
que sugiere como mecanismo fisiopatológico adicional en malaria por *P. falciparum*, un aumento de la actividad fagocítica, con su consecuente liberación de mediadores y detritos que refuerzan el proceso inflamatorio descrito. (27)

En concordancia con lo anterior, necropsias hechas a los pacientes con compromiso respiratorio por *P. falciparum*, han demostrado por histología el secuestro alveolo-capilar de glóbulos rojos parasitados, frecuentemente anillos y trofozoitos, en contraste con los estadios maduros del parásito encontrados en otros órganos, por ejemplo el cerebro, sin ser explicada aún las causas y las consecuencias de dicha diferencia. (9, 27)

Edema pulmonar en *P. falciparum*

La patogénesis del edema pulmonar en pacientes con malaria por *P. falciparum* ha sido objeto de varios estudios. Brooks et al. 1968 (11), plantearon que en la fase aguda de la malaria por *P. falciparum* hay un deterioro de la ventilación perfusión pulmonar, con hipoxia tisular sistémica consecuente. lo que reduce el volumen circulante efectivo. produce una vasodilatación en el lecho vascular. entre ellos el pulmonar, conduce a la agregación de eritrocitos e incremento de la permeabilidad capilar, y finalmente al desarrollo de edema intersticial pulmonar. Estos planteamientos son congruentes con los hallazgos histopatológicos que dichos autores mencionan en su estudio, como son: congestión capilar pulmonar, engrosamiento del septum alveolar, edema pulmonar difuso formación focal de membranas hialinas hemorragias intra-alveolares dispersas, finalmente pulmones congestivos, edematosos con aumento del peso. (11).

Posteriormente, Feldman et al. 1987 (12) , Deaton en 1970 (16), plantean cuatro mecanismos fisiopatológicos para explicar el desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico en pacientes con malaria por *P. falciparum*, ellos son: 1) Lesión inmunológica de los capilares alveolares por células del sistema inmune, 2) Cambios morfológicos en la superficie de las membranas de los eritrocitos infectados que lleva al secuestro en el lecho vascular con daño capilar pulmonar, 3) Efecto del sistema nervioso autónomo sobre el pulmón anormal producido por una disminución del flujo sanguíneo al sistema nervioso central, estimulando la hiperventilación, 4) Hipoxia tisular y perfusión pulmonar alterada por la reducción del volumen



sanguíneo circulante, producido por la vasodilatación. Sin embargo los autores manifiestan la ausencia de evidencia que soporte los mecanismos planteados.

Brooks et al. 1968 (11) tratando de dar explicación al edema pulmonar agudo en malaria, descartaron el origen cardiogénico de éste, a través del hallazgo de un valor normal en la presión venosa central, la ausencia de cardiomegalia en los rayos X de tórax y si es del caso en la necropsia, la ausencia de lesión histopatológica cardíaca.

Adicionalmente, se ha implicado la sobrecarga de líquidos, de origen renal o iatrogénica como causa de edema pulmonar en malaria por *P. falciparum*, pero estudios en pacientes que han desarrollado esta complicación han demostrado que esta se produce a pesar de un control de líquidos estricto y un monitoreo pulmonar continuo (11,19,29), e incluso responden al tratamiento con un diurético como la furosemida, lo que involucra la alteración de la microcirculación pulmonar en su patogenia e incluso se sugiere que las catecolaminas, a través de la activación de calcitreinas y producción de kininas, pueden jugar un papel importante, ya que estas incrementan la permeabilidad capilar pulmonar.

Histológicamente se encuentra, en concordancia con lo anterior, que las células endoteliales del lecho pulmonar muestran marcado edema citoplasmático, dilatación del retículo endoplásmico rugoso y edema mitocondrial. Los macrófagos que contienen pigmento malárico fagocitado y los glóbulos rojos parasitados, llenan la luz capilar e infiltran el intersticio (2).

LPA/SDRA en *P. vivax*

En la malaria por *P. vivax* el compromiso pulmonar es raro, y su severidad depende de la interrelación del parásito con la inmunidad del hospedero, ya que la respuesta inmune celular del hospedero se dirige contra antígenos del parásito, pero en vez de servir para controlar la injuria local causa mayores lesiones orgánicas (2). En contraste con la patogénesis del *P. falciparum*, el compromiso sistémico, y en especial respiratorio de la malaria por *P. vivax* no se debe al secuestro periférico de los glóbulos rojos parasitados, ya que no induce la formación de protuberancias en su superficie. Por esto se propone como mecanismo fisiopatológico la activación del sistema retículo-endotelial con la subsiguiente acumulación de macrófagos en el lecho vascular pulmonar y el efecto nocivo de mediadores inflamatorios (TNF y citoquinas) que

empeoran el intercambio gaseoso y producen lesión endotelial pulmonar descrita en los pacientes con malaria y LPA/SDRA (18,27).

Los macrófagos activados liberan factores, tales como radicales libres de oxígeno y TNF- α , que median la destrucción intraeritrocitaria del parásito. Niveles elevados de TNF- α , interleucina-6 e interferón-g se pueden detectar en la mayoría de los pacientes con malaria por *P. falciparum* antes del tratamiento y únicamente en algunos pacientes con malaria por *P. vivax*, correlacionándose el daño orgánico sistémico con los altos valores observados. Los pacientes con malaria complicada tienen niveles séricos de TNF- α mayores que aquellos con malaria no complicada, y estos valores disminuyen durante la terapia antiparasitaria (2).

Finalmente, el cuadro clínico y fisiopatológico del compromiso pulmonar en malaria, es el reflejo del juego entre sistema inmune del hospedero y antígenos del parásito, lo que condiciona la variabilidad de la disregulación inflamatoria que puede producirse en unas infecciones y en otras no.

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos para definir LPA/SDRA han cambiado en el tiempo. Originalmente la mayoría de las definiciones requería: hipoxemia severa, distensibilidad pulmonar reducida e infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax. Con el incremento del uso de catéteres arteriales en la UCI, se observó que el SDRA era una forma no "cardiogénica" del edema pulmonar (23). Posteriormente, el SDRA era diagnosticado sólo cuando se cumplían los siguientes criterios diagnósticos simultáneamente: 1) falla respiratoria aguda con un factor de riesgo conocido, 2) baja distensibilidad pulmonar, 3) presión de oclusión arterial pulmonar normal, 4) infiltrados pulmonares bilaterales en los rayos X de tórax, 5) disminución de la presión parcial de oxígeno alveolar.

Más tarde, se introdujeron definiciones de SDRA para aumentar la sensibilidad y especificidad de este diagnóstico con el fin de incluir casos tempranos y verdaderos y excluir pacientes que no tuvieran lesión pulmonar aguda. Murray et al. 1988 (25) propusieron criterios diagnósticos que incluían Presión arterial de oxígeno (PaO₂), Fracción inspirada de oxígeno (FIO₂), distensibilidad pulmonar y presión espiratoria positiva final (PEEP), para diferenciar los casos de lesión pulmonar de los de SDRA, en pacientes con un diagnóstico de

riesgo conocido.

Finalmente debido a la falta de una definición establecida y al reconocimiento de que el SDRA es una forma grave de lesión pulmonar, una conferencia de consenso Americano-Europeo propuso en 1994 una nueva definición para el SDRA y la lesión pulmonar aguda, que ahora son aceptados de forma general. (8, 21,24). (Tabla 4)

Criterios clínicos

Aparte de los criterios diagnósticos anteriormente expuestos, se debe tener en cuenta los síntomas narrados y signos presentados por los pacientes. En la mayoría de estos, el SDRA se produce en los cinco días siguientes al diagnóstico inicial de riesgo y más del 50% de los pacientes presentará el SDRA en las primeras 24 horas del diagnóstico. El signo clínico más precoz suele ser un aumento en la frecuencia respiratoria, seguido de disnea (23); se presenta adicionalmente retracción subcostal y respiración profunda (aumento de la excursión inspiratoria y espiratoria) (1). En otros casos se presentan síntomas y signos como tos asociada a opresión torácica, esputo sanguinolento espumoso, cianosis, estertores crepitantes en ambas bases pulmonares y dolor torácico (2).

Lo anterior concuerda con estudios clínicos (13,18,27,28) realizados en pacientes con malaria, los cuales describen que los pacientes con dicha complicación refieren los síntomas típicos de la malaria entre los que se incluyen fiebre intermitente, escalofrío, cefalea y astenia, junto con síntomas respiratorios como tos, disnea progresiva, dolor pleurítico y en algunos pacientes con expectoración mucoides; al examen físico presentan taquipnea y

hallazgos que varían desde roncus y estertores en bases pulmonares hasta abolición de los ruidos respiratorios, retracciones intercostales y subcostales por uso de músculos accesorios, y cianosis.

Rajput et al. 2000 (9) en su estudio sobre manifestaciones pulmonares en malaria, informaron como hallazgos mas frecuentes: tos (77%), disnea (32%), expectoración (29%) y dolor torácico (15%), coincidiendo estos síntomas con los descritos en otros casos clínicos.

Según lo anterior, los signos y síntomas se pueden dividir en dos categorías: (26)

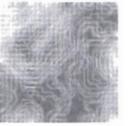
- 1) Aquellos dependientes de la enfermedad de base que condujo a la insuficiencia respiratoria. En los pacientes con compromiso del parenquima pulmonar, el SDRA suele presentarse con manifestaciones como disnea, tos con expectoración y dolor torácico.
- 2) Aquellos relacionados con la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis, los cuales no se relacionan, en su mayoría, con el sistema respiratorio, estos incluyen:
 - Manifestaciones en el SNC: que pueden ir desde letargia, ansiedad y confusión hasta convulsiones y coma.
 - Manifestaciones cardiovasculares como taquicardia, arritmias y alteraciones leves de la contractilidad.
 - Elevación aguda de la PaCO₂ que puede provocar vasodilatación cerebral. edema cerebral. temblor y asterixis.

Concluyendo, en el curso clínico del SDRA hay

TABLA 4

Criterios diagnósticos para LPA/SDRA

Lesión pulmonar	Tiempo	Oxigenación	RX de tórax	Presión de oclusión de la arteria pulmonar
Criterios de Lesión Pulmonar Aguda (LPA)	Presentación aguda	PaO ₂ /FIO ₂ <300 independiente del PEEP	Infiltrados bilaterales frontales	<18 mmHg. Ausencia de evidencia clínica de Hipertensión auricular izquierda
Criterios de SDRA	Presentación aguda	PaO ₂ /FIO ₂ <200 independiente del PEEP	Infiltrados bilaterales frontales	<18 mmHg. Ausencia de evidencia clínica de Hipertensión auricular izquierda



una fase inicial que suele durar 24-36 horas en la que aparecen síntomas respiratorios y el paciente responde a la oxigenoterapia. Algunas horas más tarde aparecen taquipnea y disnea. Los gases arteriales muestran hipoxemia, hipocapnia y alcalosis refractaria. Según avanza el cuadro, aparece acidosis metabólica y respiratoria (4) que complica aun más el estado clínico del paciente.

Crterios radiológicos

Para complementar y confirmar el diagnóstico de LPA-SDRA, se deben tomar en cuenta sus manifestaciones radiológicas. Los RX se deben interpretar de forma seriada, ya que las alteraciones iniciales son mínimas y poco específicas, pueden variar en muy poco tiempo y se suelen estabilizar en las primeras 48-72 horas. Con excepción de los SDRA secundarios a contusión pulmonar, shock hipovolemico y a etiologías neurogénicas, los primeros signos radiológicos no aparecen antes de las 12-24 horas después del inicio de la afección (5).

Fase 1-2, a las 24 horas, empieza a aparecer un suave infiltrado perihiliar con imágenes lineales mal definidas, de orientación variable, que se extienden desde el hilio y reflejan edema o infiltrado intersticial. El cuadro pasa a la **fase 3** rápidamente con opacidades focales confluentes hacia un patrón alveolar difuso que refleja un edema intersticial generalizado. Tras un período variable, estas radiografías pueden regresar a la situación previa al SDRA o pueden hacer transición a la **fase 4**, en la que el paciente entra en un estado crítico de su enfermedad y las complicaciones, en particular infecciosas, son casi la regla. El daño pulmonar conduce al colapso de importantes volúmenes pulmonares; paralelamente la ruptura de capilares conduce a la extravasación de líquido, visible bajo la forma de opacidades múltiples y zonas focales de cicatrización debido a la fibrosis intersticial con o sin áreas quísticas periféricas (4, 5).

Si bien las complicaciones pueden observarse en todos los estados, es durante la fase 3 que se encuentra el mayor número de ellas tales como: neumotórax, neumomediastino, atelectasias, focos broncopulmonares de sobre-infección y derrames pleurales (5)

En la figura 2 se muestra una placa de rayos X en la que se evidencia infiltrado alveolar diseminado en ambos campos pulmonares, más marcado en hemitórax izquierdo donde hay

FIGURA 2

Rayos X de tórax. Diagnóstico de S.D.R.A

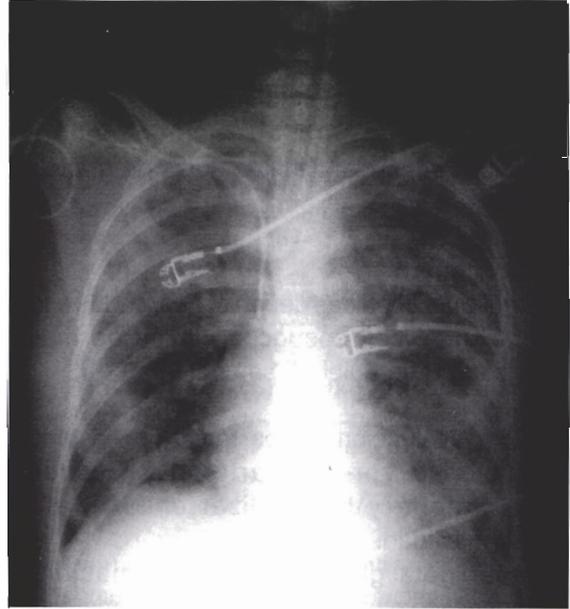


Imagen suministrada por el servicio de imaginología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

tendencia a confluír, con presencia de broncograma aéreo; mala definición del hemidiafragma izquierdo probablemente por derrame pleural.

En el estudio de los rayos X debemos tener en cuenta (4): 1. Signos radiológicos tardan en aparecer hasta 12 horas tras la instauración de los signos clínicos. 2. El pedículo vascular y el patrón vascular están normales. 3. Se observan condensaciones alveolares, parcheadas, difusas, mal definidas, asimétricas y periféricas. 4. En las siguientes 24-48 horas se produce confluencia con consolidación masiva y broncograma aéreo prominente. 5. Derrame pleural infrecuente. 6. Silueta cardiaca normal, líneas B de Kerley raras y no hay engrosamiento peribronquial ni de las cisuras.

De acuerdo con estas características radiológicas se hace diagnóstico diferencial de la complicación malárica en cuestión, con neumonía por aspiración, toxicidad por drogas, infecciones graves, contusión pulmonar, embolia pulmonar y embolia grasa.

En conclusión: ante un paciente, en el que se sospecha LPA/SDRA y no se cuenta con ayudas

diagnósticas especializadas se deben buscar los síntomas y signos, descritos en la Tabla 5.

Tratamiento

Aunque no es objetivo de la revisión dar una guía detallada para el tratamiento de la malaria y sus complicaciones pulmonares, se mencionaran algunas pautas para su manejo general y terapéutico según las últimas guías de manejo de la malaria severa.

Manejo general

Las siguientes medidas deben ser aplicadas a todos los pacientes con sospecha clínica de malaria complicada o en quienes se confirma (29):

- Hacer evaluación clínica rápida del estado de conciencia, presión arterial y frecuencia respiratoria y hospitalizar en UCI, si hay disponibilidad.
- Hacer gota gruesa para confirmación del diagnóstico parasitológico de la malaria, valorar los signos de peligro e iniciar el tratamiento adecuado de acuerdo con la especie y con la severidad, preferiblemente por vía intravenosa y calculando la dosis en mg/Kg.
- Suministrar líquidos de mantenimiento IV, evitando la deshidratación o la sobrehidratación.
- Monitorear estrictamente la glicemia, volumen urinario, hemoglobina, hematocrito, urea/creatinina, electrolitos, frecuencia respiratoria, presión arterial y nivel de conciencia, con el fin de identificar complicaciones como hipoglicemia, acidosis metabólica, edema pulmonar, falla renal y shock.
- Vigilar la respuesta terapéutica al tratamiento antimalárico, tanto clínica como parasitológica, por medio de evaluaciones periódicas y gotas gruesas seriadas.

Manejo específico de las complicaciones pulmonares (29):

1. LPA/SDRA

- Mantener el paciente boca arriba, elevar la cabecera de la cama y suministrar oxígeno a necesidad por el método disponible, incluyendo ventilación mecánica si es necesario.
- Si hay acidosis metabólica o respiratoria, corregir como unas de sus causas, la deshidratación y la anemia grave.
- Si el hematocrito es mayor de 15% o la concentración de hemoglobina es mayor de 5 g/dl, suministrar, 20ml/Kg. de solución salina IV durante 30 minutos.
- Si el hematocrito es menor de 15% o la concentración de hemoglobina es menor de 5 g/dl en un niño con signos de acidosis metabólica, suministrar 10ml/Kg. de sangre total IV durante 30 minutos.

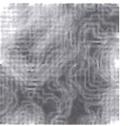
2. Edema pulmonar

- Mantener el paciente boca arriba, elevar la cabecera de la cama y suministrar oxígeno a necesidad por el método disponible, incluyendo ventilación mecánica si es necesario, junto con medicamentos vasoactivos y monitorear la función hemodinámica.
- Suministrar diuréticos, tipo furosemida, 40 mg IV, si no hay respuesta, incrementar la dosis progresivamente hasta un máximo de 200 mg/día.
- Si el edema pulmonar es debido a sobrehidratación, se debe suspender la administración de líquidos, utilizar hemofiltración (diálisis) si hay disponibilidad o hacer flebotomía. ☹

TABLA 5

Síntomas y signos en paciente que se sospecha LPA/SDRA

SÍNTOMAS	SIGNOS RADIOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la frecuencia y profundidad de la respiración, teniendo en cuenta la edad del paciente. • Tiraje. • Cianosis central o periférica. • Estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado intersticial o alveolar difuso bilateral sin cardiomegalia. • Broncograma aéreo prominente. • No alteraciones pleurales ni del patrón vascular.

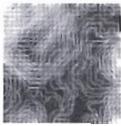


Abstract

Worldwide, malaria is one of the most common parasitic diseases, affecting annually between 200 and 300 million individuals and resulting in 1-2 million deaths. This is mainly due to complications such as cerebral malaria, liver or kidney impairment, and metabolic, hematological or pulmonary dysfunction (1). Within the later, the respiratory distress syndrome and pulmonary edema are observed in 3% to 10% of cases of *P. falciparum* or *P. vivax* malaria, with resulting mortality rates up to 40% (2). We report on two cases of acute respiratory distress syndrome and on one case of pulmonary edema in during *P. falciparum* malaria. In addition, we present a review of the pulmonary complications in cases of malaria, its definition, epidemiology, pathogenesis, diagnosis criteria and treatment. **Key words:** Malaria, *Plasmodium falciparum*, Acute respiratory distress syndrome, Acute lung injury, Pulmonary edema.

Referencias

1. **World Health Organization.** Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(1)
2. **Martínez O.** Síndrome de dificultad respiratoria aguda en malaria por *P. vivax*. *Acta Medica Colombiana* 1996; 21(3): 146-150.
3. **World Health Organization.** Malaria incidence estimates at country level for the year 2004. Proposed estimates and draft report. Geneva, Switzerland. Oct. 2004.
4. **Pedrosa C, Gómez R.** Diagnóstico por imagen, tratado de radiología clínica, radiología convencional, medicina nuclear, angiografía, ultrasonografía, tomografía computarizada, resonancia magnética. Volumen 2, México: Mc Graw Hill Interamericana. 1986.
5. **Hanna Ruz V.** Síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Pagina web: <http://usuarios.vtr.net/anestesi/clases/sdra>. Consulta: Febrero de 2003
6. **Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TI, et al.** Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1997; 2:319-323.
7. **Luce JM.** Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Critical Care medicine* 1998; 26: 369-376.
8. **Shuster DP.** What is acute lung injury? What is ARDS?. *Chest* 1995; 107: 1721-1726.
9. **Rajput R, Singh S, Meena, Tiwari UC.** Pulmonary manifestations on malaria. *J Indian Med Assoc* 2000; 98 (10): 612-614.
10. **Patel VD, Khan MB.** Pulmonary complications of malaria. *Sem Respir Med* 1991; 12: 8-17.
11. **Brooks MH, Kiel FW, Sheehy TW, Barry KG.** Acute pulmonary edema in falciparum malaria. *New England journal of medicine* 1968; 279(14): 732-737.
12. **Feldman RM, Singer C.** Noncardiogenic pulmonary edema and pulmonary fibrosis in falciparum malaria. *Reviews of infectious diseases* 1987; 9(1):134-139.
13. **Torres JR, Pérez H, Postigo MM, Siva JR.** Acute non cardiogenic lung injury in benign tertian malaria. *Lancet* 1997; 350: 31-32.
14. **Gachot B, Wolff M, Nissack G, Veber B, Vachon F.** Acute lung injury complicating imported *P. falciparum* malaria. *Chest* 1995; 103(3): 746-749.
15. **Punyagupta S, Srichaikul T, Nitiyanant P, Petchclai B.** Acute pulmonary insufficiency in falciparum malaria: summary of 12 cases with evidence of disseminated intravascular coagulation. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23: 551-559.
16. **Deaton JG.** Fatal pulmonary edema as a complication of acute falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 279: 732-737.
17. **Carlini ME, Barat LM, Walsh DK.** Noncardiogenic pulmonary edema during vivax malaria. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1166-1167.
18. **Tanios MA, Kogelman L, Mcgovern B, Hassoun PM.** Acute respiratory distress syndrome complicating *P. vivax* malaria. *Critical Care Med* 2001; 29: 665-667.
19. **Safdar A, Hartman BJ, Conner BA, Murray HW.** Pulmonary edema in malaria. *International journal of infectious diseases* 1999; 3(4): 217-219.
20. **Islam N, Qamruddin K.** Unusual complications in benign tertian malaria. *Trop Geogr Med* 1995; 47: 141-143.
21. **Allen SJ, O'donnell A, Alexander ND, Clegg JB.** Severe malaria in Papua New Guinea. *QJM* 1996; 89(10): 779-788.
22. **Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al.** The American-european Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and critical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824.
23. **Harrison.** Principios de Medicina interna. 15ª ed. España: Mc Graw Hill Interamericana; 2002. pa 1783.
24. **Moss M, Goodman PI, Heinig M, Barkin S, Ackerson L, Parsons PE.** Establishing the relative accuracy of three new definitions of adult respiratory distress syndrome. *Critical Care Med* 1995; 23(10): 1629-1637.
25. **Murray Jf, Matthay MA, Luce JM, et al.** Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-723.



26. **Ortega Héctor.** Insuficiencia respiratoria aguda. Actualización de medicina interna. 1ª ed. Medellín (Colombia), Universidad de Antioquia; 1998, Pág. 150.
27. **Anstey NM, Jacups SP, Cain T, Pearson T.** Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malaria: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer and increased pulmonary phagocytic activity. *Journal of infectious diseases* 2002; 185(9): 1326-1332.
28. **Munteis E, Mellibov Sky L, Márquez MA, Díez A.** Pulmonary involvement in a case of P. vivax malaria. *Chest* 1997; 111(3): 834-835.
29. **World Health Organization.** Management of severe malaria. Second edition. Geneva. 2000.
30. **Cotran, Kumar, Collins.** Patología estructural y funcional. 6ª ed. España: Mc Graw Hill Interamericana; 2000, Pág. 731.