

MEMORANDUM INTERNO

A:	DIRECTORES DE HOSPITALES
DE:	DIRECTORES DE AREA:
APROBADO	Dr. Julio Castro Coordinador, Programa Nacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores Dr. Jorge Henry Leiva Coordinador Nacional Desarrollo de Servicios de Salud
ASUNTO	Dirección General del SIAS
FECHA	PRESENTACION DEL PROTOCOLO DE MALARIA SEVERA 16 de Mayo de 2007



La Dirección General del Sistema Integral de Atención en Salud, a través de la Unidad de Supervisión de Hospitales, el Programa Nacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores con el apoyo del Proyecto *Iniciativa Multisectorial para Reducir la Malaria en Cinco Areas Prioritarias de Guatemala* financiado por el Fondo Mundial, ha recopilado la información relevante para el diagnóstico y tratamiento de la malaria severa y presenta al personal médico y paramédico el **Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de la Malaria Severa** para su uso en los establecimientos de salud.

Cabe señalar, que la malaria como causante de morbilidad en el 80 % del territorio nacional, debe ser considerada como causa probable de casos graves y de defunciones y puede ser una enfermedad verdaderamente compleja que amerita un abordaje terapéutico diverso y cuidadoso, dadas sus múltiples complicaciones.

En tal sentido, el presente protocolo busca llenar el objetivo fundamental de definir y estandarizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para la malaria severa, exhortando al personal hospitalario a utilizarlo como guía para la atención de los pacientes que presenten un cuadro grave compatible con malaria

Atentamente.

CRÉDITOS

Contenidos básicos para el documento:

Subprograma de Malaria, Programa Nacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores (PNETV)

Dr. Adolfo Miranda

Equipo de Coordinación Técnica, Proyecto Malaria / Unidad de Coordinación de Programas y Proyectos (UCPP)

Dr. Efraín López

Dr. Rodolfo Zeissig

Revisión y adecuación técnica de contenidos:

Unidad de Supervisión de Hospitales, Departamento de Desarrollo de los Servicios de Salud / Sistema Integral de Atención en Salud (SIAS)

Dr. Rolando Meneses

Apoyo técnico en la socialización de la versión preliminar:

Hospital Regional Helen Lossi de Laugerud (Cobán, Alta Verapaz)

Dr. Luis Manuel Pereira

Hospital Regional Antonio Penados del Barrio (San Benito, El Petén)

Dra. Patricia Colindres

Revisión técnica y editorial:

Visión Mundial Guatemala

Dr. Julio Lone

Licda. Patricia De León Toledo

1. Definición:

La malaria severa se vincula con presencia de parásitos de *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*), generalmente en sus formas asexuadas, en pacientes con manifestaciones o complicaciones de dicha enfermedad, potencialmente mortales, habiendo sido excluidos otros diagnósticos. Pueden estar comprometidos sistemas orgánicos tales como: el sistema nervioso central, el sistema cardio respiratorio, el sistema renal y el sistema metabólico. Además, es importante descartar infecciones asociadas.

2. Frecuencia:

La frecuencia está relacionada con la incidencia de *P. falciparum*, especie vinculada con la malaria maligna y los cuadros graves. En Guatemala (2005), la frecuencia de esta especie es de sólo el 3% del total de casos. Se supone que aún dentro de los casos confirmados a tal especie, la incidencia de casos graves es muy baja; aunque hay que reconocer que no se tiene un registro escrupuloso de ellos. En cuanto a mortalidad, se registro un único caso en el año 2004 en Alta Verapaz. En el 2006 falleció en Poptún, Petén, una señora con cuadro sugestivo de malaria severa que no fue confirmado. Bajo condiciones especiales, la infección por *Plasmodium vivax* puede cursar con síntomas de gravedad, e incluso tener un desenlace fatal.

3. Etiología:

La etiología se atribuye a la fisiopatología ocasionada por *P. falciparum*, principalmente sobre los eritrocitos y los pequeños capilares de varios de los sistemas orgánicos, especialmente el cerebro, pulmones, riñones, aparato digestivo y hematopoyético como el bazo o principalmente el endotelio.

4. Cuadro clínico:

4.1 Malaria cerebral:

Comprende cualquier alteración del conocimiento; por ejemplo: **confusión, delirio, estupor, coma, hipotonía, ataxia cerebelosa, bruxismo, convulsiones.**

Específicamente para diagnosticar la malaria cerebral debe haber:

- a) **Coma persistente** (ausencia de una respuesta motora a los estímulos dolorosos o imposibilidad de localizarla).
- b) **Exclusión de otras encefalopatías.** El coma debe persistir por más de 6 horas después de una convulsión generalizada para excluir el coma post ictus transitorio. Se debe descartar como causa del coma la hipoglucemia, meningoencefalitis, intoxicaciones, lesiones craneales, accidentes cerebrovasculares y trastornos metabólicos.
- c) **Confirmación de la infección por *P. falciparum*.** Es preciso demostrar que existen formas asexuadas de *P. falciparum* en muestra de sangre periférica o de medula ósea durante la vida, o en frotis de tejido cerebral después de la muerte.

4.2 Frecuencia de manifestaciones de malaria severa en adultos y niños:

- La postración es un síntoma muy frecuente tanto en niños como en adultos. La pérdida de la conciencia es ligeramente más frecuente en los niños.
- Las convulsiones y las alteraciones respiratorias son bastante frecuentes en los niños y bastante menos frecuentes en los adultos.
- Otros síntomas menos frecuentes son el colapso circulatorio y el edema pulmonar, éste último sobre todo en adultos.
- La hemoglobinuria acompaña el cuadro en algunos casos, especialmente en adultos.

5. Factores de riesgo:

- a) Grado de inmunidad muy bajo o nulo
- b) HIPERPARASITEMIA
- c) Las personas con mayor riesgo de complicaciones y de muerte son: **embarazadas, niños y ancianos**

6. Criterios de referencia:

6.1 Todo paciente con diagnóstico sospechoso o confirmado de malaria (especialmente a *Plasmodium falciparum*) que no tiene mejoría franca en dos días de tratamiento.

6.2 Si presenta:

confusión, somnolencia anormal, coma, demasiado débil para caminar (mal estado general), sangrados anormales, ictericia, anemia grave e imposibilidad de tomar medicamentos por vía oral. Se considera que tal caso es un cuadro complicado o tiene otra enfermedad agregada, por lo cual, se debe referir de inmediato al Centro de Salud u Hospital más cercano.

6.3 Otros criterios de referencia son:

- a) Cualquier síntoma del sistema nervioso central
 - Cefalalgia intensa
 - Postración
 - Delirio
- b) Ictericia
- c) Parasitemia elevada

7. Diagnóstico:

Confirmación de la infección por *P. falciparum*: Es preciso demostrar que existen formas asexuadas de *P. falciparum* en muestra de sangre periférica o de medula ósea durante la vida, o en frotis de tejido cerebral después de la muerte.

7.1 Cuadros asociados con malaria severa:

- a) **Anemia Grave:** Definida como un hematocrito de menos del 20% o hemoglobina de menos de 7 gramos.

- b) Ictericia y hemoglobinuria:** Debidas a daño hepato celular y hemólisis. Puede ser detectada clínicamente o definida por una concentración en la sangre de bilirrubina de más de 3 mgs. por decilitro en la fracción indirecta.
- c) Deshidratación hidroelectrolítica:** Trastornos electrolíticos mas frecuentes: hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia. Se determinarán a través de la revisión del estado hemodinámico, función cerebral, signos vitales, incluyendo el tiempo de llenado capilar que debe ser menor de 3 segundos y el volumen urinario que debe ser entre 1 y 2 ml /kg hora.
- d) Insuficiencia renal:** Definida como un volumen de orina de menos de 400 cc. en 24 horas y una concentración sérica de creatinina superior a 3 mg/dl que no mejora después de la rehidratación. Suele verse en el 30 % de pacientes adultos, y está relacionada con la magnitud de la hemólisis y el trastorno hemodinámico por hipovolemia o shock distributivo.
- e) Hipertermia:** Definida como una temperatura rectal superior a 38.5° C. en adultos y niños.
- f) Infecciones agravantes o relacionadas:** Como bronconeumonía por aspiración, respuesta inflamatoria sistémica, dengue, paludismo mixto, fiebre tifoidea, leptospirosis, y otras.
- g) Edema pulmonar o dificultad respiratoria en el adulto (SERPA)** Debida a lesión endotelial capilar pulmonar con función cardíaca normal.
- h) Hipoglucemia y acidosis láctica:** Definida como una concentración sanguínea de glucosa menos de 50 gms./dl. (Debida al consumo del parásito y a la disminución del glucógeno hepático). Si se opta por el tratamiento con quinina, ésta contribuye a la hipoglicemia debido a la estimulación de la liberación de insulina.
- i) Choque, hipotension:** inferior a 70 mm/Hg. en adultos. Y en los niños presión arterial media: igual a 1 sistólica +2 diastólicas /3, inferior a 70 mm/Hg.
- j) Manifestaciones hemorrágicas espontáneas:** En piel y mucosas o el tracto gastrointestinal y/o pruebas de laboratorio de disminución de factores de coagulación y finalmente coagulación intravascular diseminada.

- k) **Otras complicaciones:** 1) Ruptura esplénica que puede ocurrir 2 ó 3 meses después de la enfermedad, frecuentemente asociada a traumatismo directo, provocada incluso por el examen físico o dada espontáneamente sin ningún estímulo externo.

7.2 Confirmación del diagnóstico:

- a) Frote sanguíneo y/o gota gruesa
- b) El número de eritrocitos infectados por *P. falciparum* en una revisión de 1000 eritrocitos. Signo de gravedad: Una densidad de formas asexuales de *P. falciparum* en frote de sangre periférica de más de 2% en los eritrocitos (más de 100,000 parásitos por mililitro con un recuento normal de eritrocitos).
- c) Recuento de eritrocitos de menos de dos millones por mm³

7.3 Frecuencia de hallazgos de laboratorio en niños y adultos:

- a) Anemia severa: muy frecuente en niños y poco frecuente en adultos.
- b) Hipoglicemia: muy frecuente en niños y bastante frecuente en adultos.
- c) Acidosis: muy frecuente en niños y bastante frecuente en adultos.
- d) Hiperparasitemia: Bastante frecuente en niños y poco frecuente en adultos.
- e) Falla renal: Poco frecuente en niños y muy frecuente en adultos.

8. Tratamiento:

8.1 Manejo inicial y complementario de malaria grave (hospitalario):

- a) Obtener el peso en kilos o calcularlo por el método de Viteri.
- b) Hacer rápido reconocimiento clínico general y del estado de función cerebral y hemodinámica.
- c) Revisar la función respiratoria de ser posible clínica y con saturación de oxígeno.

- d) Iniciar soluciones cristaloides de preferencia solución mixta y/o hartman si no se sospecha acidosis metabólica. Recordar que de las soluciones glucosadas únicamente permanece una décima parte cuando a transcurrido una hora después de infundidos en el espacio intravascular; en el caso de suero mixto, salino y hartman permanece una cuarta parte una hora después; mientras que en el caso de coloides como plasma, albúmina y gelatinas como hemacel, permanecen hasta un 60% 4 a 6 horas después. De ser necesario infundir sangre fresca (de menos de 72 horas de extracción) o paquetes plaquetarios 0.1mg/kilo, si las plaquetas están por debajo de 500,000 plaquetas.
- e) Tomar muestras de sangre en gota gruesa para confirmar el diagnóstico y análisis de laboratorio (según la capacidad de laboratorio, determinar el hematocrito, concentraciones de electrolitos séricos, urea, creatinina, glucosa, grupo sanguíneo y hemocultivo).
- f) Iniciar la infusión intravenosa de medicamento antimalárico o administrarlo por otra vía si no es posible esa. Ver 8.2.
- g) Examinar la producción de orina. Si es necesario colocar una sonda uretral, determinar la densidad urinaria y cantidad por minuto.
- h) Determinar los requerimientos de líquidos intravenosos Considerar la posibilidad de colocar una sonda para presión venosa central. Reiniciar rehidratación oral en cuanto sea posible.
- i) Si la temperatura rectal es más de 38° C. hacer medios físicos y darle un antipirético. Tomar la temperatura cada hora.
- j) Realizar punción lumbar para excluir el diagnóstico de meningitis, en pacientes con síntomas del sistema nervioso central que no muestren hipertensión intracraneana.
- k) Considerar la necesidad de administrar otros medicamentos por ejemplo: anticonvulsivos, antibióticos para infecciones agravantes, vitamina K para coagulopatía con falla hepática asociada.
- l) Considerar la necesidad de administrar una transfusión de sangre.

8.2 Quimioterapia del paludismo complicado (niños y adultos):

a) Primera línea:

Cloroquina intravenosa:

10 mgs./kg de sustancia base, en solución isotónica por perfusión intravenosa constante durante 8 horas seguida de 15 mgs./kg. en el curso de las 24 horas. siguientes.

O administrar:

Cloroquina: 5 mgs. de base/kg. en solución isotónica por perfusión intravenosa constante, durante 6 horas. Repetir la perfusión cada 6 horas calculadas a partir del comienzo de la perfusión precedente (administración continua) hasta un total de 5 dosis.

Cloroquina intramuscular (si no es posible la vía intravenosa):

Cloroquina: 3.5 mgs.base/kg, cada 6 horas por vía intramuscular o subcutánea

El tratamiento por vía oral debe reemplazar la administración parenteral tan pronto como sea posible.

b) Segunda línea:

Aunque actualmente en Guatemala, se atribuye efectividad a la cloroquina, ante la sospecha de falla terapéutica atribuible al medicamento, especialmente con alguna razón para considerar resistencia a la cloroquina, la alternativa es la quinina por vía parenteral.

Quinina intravenosa:

Administrar una dosis de carga de 20 mgs /kg de sal de diclorhidrato de quinina en 10 ml/kg de solución intravenosa durante 4 horas. Continuar después de la hora de inicio de la dosis de carga, con dosis cada 8 horas de 10 mg/kg de sal de quinina, igualmente en solución intravenosa durante 2 horas; con un máximo de 1,800 mgs en total por día.

En niños se empleará dosis de carga de de 4 mgs /kg, mas 1-2 mgs /kg cada 12 o 24 horas, para un total de 10 mgs/kg durante 3 días.

En cuanto sea posible pasar a la vía de administración oral, hasta completar 7 días de tratamiento.

Dentro de los medicamentos de segunda línea puede mencionarse la clindamicina intravenosa a dosis de 20 a 40 mgs/kg diluida en solución salina o agua destilada dividida en dosis cada 8 horas por 7 días. No pasarla en menos de 30 minutos. Otros medicamentos opcionales son los artesunatos; sin embargo, el uso de cualquier medicamento hasta ahora no empleado para este fin en Guatemala, deberá ser confirmado al momento de quedar evidenciada la resistencia a la cloroquina.

8.3 Manejo de complicaciones de casos graves (*P. falciparum*):

(HOSPITALARIO)

Manifestación / complicación	Tratamiento inmediato
Coma	Mantener las vías respiratorias libres con soporte ventilatorio mecánico, vigilancia de signos vitales. Excluir otras causas de coma y utilidad de tratamientos específicos (Ejemplo: hipoglicemia, meningitis bacteriana). Evaluar el riesgo-beneficio de ofrecer medicamentos coadyuvantes (Ejemplo: heparina, manitol).
Convulsiones	Usar la vía venosa para posible tratamiento anticonvulsivo, pudiéndose usar Diazepan, u otro anticonvulsivo según experiencia local de casos y disponibilidad de medicamentos.
Anemia grave (Hematocrito menos del 20%)	Evaluar según cuadro clínico y de laboratorio, la transfusión de sangre completa o células empacadas.

<p>Insuficiencia renal aguda</p>	<p>Evitar la deshidratación manteniendo un balance hídrico estricto, evaluar los procedimientos factibles de no responder a medidas usuales. Asegurarse que el hospital sea adecuado para estas necesidades y atender los trastornos metabólicos asociados como hiperpotasemia incluyendo posibilidad de diálisis.</p>
<p>Hipoglicemia</p>	<p>Determinar niveles de glicemia, si hay sospecha clínica y dar tratamiento inmediato, vía intravenosa, Dextrosa al 50% (en niños 1 ml. por Kg. De peso). En adultos garantizar la infusión de 6 grs. Llevar conteos de glicemia periódicamente para tratamiento oportuno.</p>
<p>Acidosis metabólica</p>	<p>Evitar y controlar la deshidratación e hipoglicemia en la primera fase. Dar un abordaje inmediato y de acuerdo a la etiología de los cuadros sépticos especialmente a los gramnegativos. Evaluar requerimientos de oxígeno y vigilar PH sanguíneo, con las consideraciones terapéuticas en cada caso.</p>
<p>Edema pulmonar</p>	<p>Mantener el paciente en posición semifowler y administrar oxígeno (100%). Utilizar ventilación mecánica mas PEEP. Evitando la intoxicación por O2. Se debe evitar la sobre hidratación por vía I.V. Deben tomarse las medidas necesarias de corrección, lo que podría incluir diuréticos (furosemida). Considerar el uso de otros medicamentos que mejoren la dopamina pre y post carga, según capacidad instalada del hospital como dopamina o dolintamina.</p>
<p>Septicemia por gramnegativos (Paludismo algido)</p>	<p>Investigar la posibilidad de una sepsis por gram negativos, tomar muestras de sangre para cultivo. Evaluar antibióticos vía parenteral, corregir trastornos hemodinámicos.</p>
<p>Hemorragia espontánea y coagulopatía</p>	<p>Evaluar la necesidad de usar transfusiones de sangre fresca, o sus derivados principalmente plasma fresco o crioprecipitados. La vitamina K se propone para aquellos casos con sospecha de deficiencia de la misma (su efecto no será inmediato).</p>

Hiperpirexia	Aplicar medios físicos (compresas de agua tibia; tratar como a golpe de calor). Administrar antipiréticos de uso rutinario en el servicio (se sugiere suministrar Paracetamol).
Hiperparasitemia	De no contar con tratamiento antipalúdico parenteral referirlo o evaluar el uso de sonda nasogástrica para administrar los antimalaricos si no se cuenta con los parenterales. En caso de parasitemias graves mayores del 10%, se deben evaluar procedimientos que mejoren esta situación, lo que pudiera ser exanguino transfusión.
Hemoglobinuria palúdica	Continuar el tratamiento antipalúdico, tratar conforme a la gravedad de la anemia producida, de manera que el hematocrito no descienda de la cifra critica de 20%. El tratamiento debe incluir el mejor esfuerzo por mantener un equilibrio hídrico, lo que pudiera llevar la evaluación de utilizar procedimientos según la capacidad instalada del hospital. El uso de diuréticos como la Furosemida debe ser juicioso de acuerdo al cuadro clínico de los pacientes.

9. Criterios de alta y recomendaciones:

- a) Evaluación del tratamiento y del curso del cuadro clínico a través de muestras hemáticas y determinación de hematología (recuento parasitario, hemoglobina y hematocrito) diariamente.
- b) Garantizar regreso a valores normales durante 5 días.
- c) Estabilización hemodinámica.
- d) Manejo del sistema de referencia y respuesta y organizar el tratamiento según los niveles de atención del SIAS.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALFANDARI S, DIXMIER G, GUERY B, ET AL: EXCHANGE TRANSFUSION FOR SEVERE MALARIA. INFECTION 2001;29:96-97
2. ALLEN SJ, O'CONNELL A, ALEXANDER ND, CLEGG JB: SEVERE MALARIA IN CHILDREN IN PAPUA NEW GUINEA. QJM 1996;89:779-788
3. ARIAS AE, CORREDOR A: LOW RESPONSE OF COLOMBIAN STRAINS OF PLASMODIUM VIVAX TO CLASSICAL ANTIMALARIAL THERAPY. TROP MED PARASITOL 1989;40:21-23.
4. ARORA S, GAIHA M, ARORA A: ROLE OF THE PARASIGHT-F TEST IN THE DIAGNOSIS OF COMPLICATED PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIAL INFECTION. BRAZ J INFECT DIS 2003;7:332-338
5. BAIRD JK, WIADY I, FRYAUFF DJ, ET AL: IN VIVO RESISTANCE TO CHLOROQUINE BY PLASMODIUM VIVAX AND PLASMODIUM FALCIPARUM AT NABIRE, IRIAN JAYA, INDONESIA. AM J TROP MED HYG 1997;56:627-631
6. BAJIYA HN, KOCHAR DK: INCIDENCE AND OUTCOME OF NEUROLOGICAL SEQUELAE IN SURVIVORS OF CEREBRAL MALARIA. J ASSOC PHYSICIANS INDIA 1996;44:679-681.
7. BARNWELL JW: CYTOADHERENCE AND SEQUESTRATION IN FALCIPARUM MALARIA. EXP PARASITOL 1989;69:407-412.
8. BASCO LK, LE BRAS J: IN VITRO ACTIVITY OF ARTEMISININ DERIVATIVES AGAINST AFRICAN ISOLATES AND CLONES OF PLASMODIUM FALCIPARUM. AM J TROP MED HYG 1993;49:301-307.
9. BETHELL DB, PHUONG PT, PHUONG CX, ET AL: ELECTROCARDIOGRAPHIC MONITORING IN SEVERE FALCIPARUM MALARIA. TRANS R SOC TROP MED HYG 1996;90:266-269
10. BRUNEEL F, GACHOT B, TIMSIT JF, ET AL: SHOCK COMPLICATING SEVERE FALCIPARUM MALARIA IN EUROPEAN ADULTS. INTENSIVE CARE MED 1997;23:698-701.
11. BRUNEEL F, HOCQUELOUX L, ALBERTI C, ET AL: THE CLINICAL SPECTRUM OF SEVERE IMPORTED FALCIPARUM MALARIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT: REPORT OF 188 CASES IN ADULTS. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2003;167:684-689.

12. BLUMBERG L, LEE RP, LIPMAN J, BEARDS S: PREDICTORS OF MORTALITY IN SEVERE MALARIA: A TWO YEAR EXPERIENCE IN A NON-ENDEMIC AREA. ANAESTH INTENSIVE CARE 1996;24:217-223
13. CLARK IA, GRAY KM, ROCKETT EJ, ET AL: INCREASED LYMPHOTOXIN IN HUMAN MALARIAL SERUM, AND THE ABILITY OF THIS CYTOKINE TO INCREASE PLASMA INTERLEUKIN-6 AND CAUSE HYPOGLYCAEMIA IN MICE: IMPLICATIONS FOR MALARIAL PATHOLOGY. TRANS R SOC TROP MED HYG 1992;86:602-607.
14. CRAWLEY J, SMITH S, KIRKHAM F, ET AL: SEIZURES AND STATUS EPILEPTICUS IN CHILDHOOD CEREBRAL MALARIA. QJM 1996;89:591-597.
15. CHAROENPAN P, INDRAPRASIT S, KIATBOONSRI S, ET AL: PULMONARY EDEMA IN SEVERE FALCIPARUM MALARIA: HEMODYNAMIC STUDY AND CLINICOPHYSIOLOGIC CORRELATION. CHEST 1990;97:1190-1197.
16. DAVIS TM, SUPUTTAMONGKOL Y, SPENCER JL, ET AL: GLUCOSE TURNOVER IN PREGNANT WOMEN WITH ACUTE MALARIA. CLIN SCI (LOND) 1994;86:83-90.
17. DAY NP, PHU NH, MAI NT, ET AL: EFFECTS OF DOPAMINE AND EPINEPHRINE INFUSIONS ON RENAL HEMODYNAMICS IN SEVERE MALARIA AND SEVERE SEPSIS. CRIT CARE MED 2000;28:1353-1362
18. DAY NP, PHU NH, MAI NT, ET AL: THE PATHOPHYSIOLOGIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ACIDOSIS IN SEVERE ADULT MALARIA. CRIT CARE MED 2000;28:1833-1840.
19. DELEU D, SCHMEDDING E: ACUTE PSYCHOSIS AS IDIOSYNCRATIC REACTION TO QUINIDINE: REPORT OF TWO CASES. BMJ (CLIN RES EDUC) 1987;294:1001-1002
20. DI PERRI G, DI PERRI IG, MONTEIRO GB, ET AL: PENTOXIFYLLINE AS A SUPPORTIVE AGENT IN THE TREATMENT OF CEREBRAL MALARIA IN CHILDREN. J INFECT DIS 1995;171:1317-1322
21. ERIKSSON B, BJORKMAN A, KEISU M: HOW SAFE IS PROGUANIL? A POSTMARKETING INVESTIGATION OF SIDE-EFFECTS. SCAND J INFECT DIS 1991;23:489-493
22. FELDMAN RM, SINGER C: NONCARDIOGENIC PULMONARY EDEMA AND PULMONARY FIBROSIS IN FALCIPARUM MALARIA. REV INFECT DIS 1987;9:134-139

23. GENTON B, AL-YAMAN F, ALPERS MP, MOKELA D: INDICATORS OF FATAL OUTCOME IN PAEDIATRIC CEREBRAL MALARIA: A STUDY OF 134 COMATOSE PAPUA NEW GUINEAN CHILDREN. INT J EPIDEMIOL 1997;26:670-676
24. GREENBERG A, LOBEL HO: MORTALITY FROM PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA IN TRAVELERS FROM THE UNITED STATES, 1959-1987. ANN INTERN MED 1990;113:326-327.
25. GULPRASUTDILOG S, CHONGKOLWATANA V, BURANAKITJAROEN P, JAROONVESAMA N: EXCHANGE TRANSFUSION IN SEVERE FALCIPARUM MALARIA. J MED ASSOC THAI. 1999;82:1-8
26. HOFFMAN SL, RUSTAMA D, PUNJABI NH, ET AL: HIGH-DOSE DEXAMETHASONE IN QUININE-TREATED PATIENTS WITH CEREBRAL MALARIA: A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. J INFECT DIS 1988;158:325-331
27. JAFFAR S, VAN HENS BROEK MB, PALMER A, ET AL: PREDICTORS OF A FATAL OUTCOME FOLLOWING CHILDHOOD CEREBRAL MALARIA. AM J TROP MED HYG 1997;57:20-24
28. JELINEK T, SCHELBERT P, LOSCHER T, EICHENLAUB D: QUININE RESISTANT FALCIPARUM MALARIA ACQUIRED IN EAST AFRICA. TROP MED PARASITOL 1995;46:38-40
29. KRISHNA S, SUPANARANOND W, PUKRITTAYAKAMEE S, ET AL: THE DISPOSITION AND EFFECTS OF TWO DOSES OF DICHLOROACETATE IN ADULTS WITH SEVERE FALCIPARUM MALARIA. BR J CLIN PHARMACOL 1996;41:29-34
30. KWIATKOWSKI D, MOLYNEUX ME, STEPHENS S, ET AL: ANTI-TNF THERAPY INHIBITS FEVER IN CEREBRAL MALARIA. QJM 1993;86:91-98
31. LOOAREESUWAN S, PHILLIPS RE, WHITE NJ, ET AL: QUININE AND SEVERE FALCIPARUM MALARIA IN LATE PREGNANCY. LANCET 1985;2:4-8
32. LOOAREESUWAN S, SJOSTROM L, KRUDSOOD S, ET AL: POLYCLONAL ANTITUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA FAB USED AS AN ANCILLARY TREATMENT FOR SEVERE MALARIA. AM J TROP MED HYG 1999;61:26-33
33. LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, KRISHNA S, ET AL: MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH CEREBRAL MALARIA. CLIN INFECT DIS 1995;21:300-309

34. LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, VANNAPHAN S, ET AL: PENTOXIFYLLINE AS AN ANCILLARY TREATMENT FOR SEVERE FALCIPARUM MALARIA IN THAILAND. AM J TROP MED HYG 1998;58:348-353
35. LOSERT H, SCHMID K, WILFING A, ET AL: EXPERIENCES WITH SEVERE P. FALCIPARUM MALARIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT. INTENSIVE CARE MED 2000;26:195-201
36. MABEZA GF, BIEMBA G, GORDEUK VR: CLINICAL STUDIES OF IRON CHELATORS IN MALARIA. ACTA HAEMATOL 1996;95:78-86
37. MABEZA GF, MOYO VM, THUMA PE, ET AL: PREDICTORS OF SEVERITY OF ILLNESS ON PRESENTATION IN CHILDREN WITH CEREBRAL MALARIA. ANN TROP MED PARASITOL 1995;89:221-228
38. MACALLAN DC, POCOCK M, ROBINSON GT, ET AL: RED CELL EXCHANGE, ERYTHROCYTAPHERESIS, IN THE TREATMENT OF MALARIA WITH HIGH PARASITAEMIA IN RETURNING TRAVELLERS. TRANS R SOC TROP MED HYG 2000;94:353-356
39. MARSH K, FORSTER D, WARUIRU C, ET AL: INDICATORS OF LIFE-THREATENING MALARIA IN AFRICAN CHILDREN. N ENGL J MED 1995;332:1399-1404
40. MEREMIKWU M, SMITH HJ: BLOOD TRANSFUSION FOR TREATING MALARIAL ANAEMIA. COCHRANE DATABASE SYST REV 2000;CD001475
41. MILLER LH, GOOD MF, MILON G: MALARIA PATHOGENESIS. SCIENCE 1994;264:1878-1883.
42. MOODY A: RAPID DIAGNOSTIC TESTS FOR MALARIA PARASITES. CLIN MICROBIOL REV 2002;15:66-78.
43. MMWR MORB MORTAL WKLY REP. INTRAVENOUS QUINIDINE GLUCONATE IN THE TREATMENT OF SEVERE PLASMODIUM FALCIPARUM INFECTIONS. 1985;34:371
44. OLUMESE PE, SODEINDE O, GBADEGESIN RA, ET AL: RESPIRATORY DISTRESS ADVERSELY AFFECTS THE OUTCOME OF CHILDHOOD CEREBRAL MALARIA. TRANS R SOC TROP MED HYG 1995;89:634
45. PHILLIPS EJ, KEYSTONE JS, KAIN KC: FAILURE OF COMBINED CHLOROQUINE AND HIGH-DOSE PRIMAQUINE THERAPY FOR PLASMODIUM VIVAX MALARIA ACQUIRED IN GUYANA, SOUTH AMERICA. CLIN INFECT DIS 1996;23:1171-1173.

46. PHILLIPS-HOWARD PA, TER KUILE FO: CNS ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH ANTIMALARIAL AGENTS: FACT OR FICTION? DRUG SAF 1995;12:370-383
47. PHILLIPS RE, WARRELL DA, LOOAREESUWAN S, ET AL: EFFECTIVENESS OF SMS 201-995, A SYNTHETIC, LONG-ACTING SOMATOSTATIN ANALOGUE, IN TREATMENT OF QUININE-INDUCED HYPERINSULINAEMIA. LANCET 1986;1:713-716
48. PHILLIPS R, PASVOL G: ANAEMIA OF PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA. BAILLIERES CLIN HAEMATOL 1993;5:315-330.
49. PUKRITTAYAKAMEE S, SUPANARANOND W, LOOAREESUWAN S, ET AL: QUININE IN SEVERE FALCIPARUM MALARIA: EVIDENCE OF DECLINING EFFICACY IN THAILAND. TRANS R SOC TROP MED HYG 1994;88:324-327
50. RIDDLE MS, JACKSON JL, SANDERS JW, BLAZES DL: EXCHANGE TRANSFUSION AS AN ADJUNCT THERAPY IN SEVERE PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA: A METAANALYSIS. CLIN INFECT DIS 2002;34:1192-1198
51. SAISSY JM, SECK M, ROUVIN B, ET AL: HEMODYNAMIC ASPECTS AND OXYGENATION VARIABLES IN SEVERE MALARIA OF ADULTS IN AFRICA. INTENSIVE CARE MED 2000;26:1449-1453.
52. SMITH HJ, MEREMIKWU M: IRON CHELATING AGENTS FOR TREATING MALARIA. COCHRANE DATABASE SYST REV 2003;CD001474
53. SILVER HM: MALARIAL INFECTION DURING PREGNANCY. INFECT DIS CLIN NORTH AM 1997;11:99-107
54. SNOW RW, PESHU N, FORSTER D, ET AL: THE ROLE OF SHOPS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF CHILDHOOD MALARIA ON THE COAST OF KENYA. TRANS R SOC TROP MED HYG 1992;86:237-239
55. STEKETEE RW, WIRIMA JJ, BLOLAND PB, ET AL: IMPAIRMENT OF A PREGNANT WOMAN'S ACQUIRED ABILITY TO LIMIT PLASMODIUM FALCIPARUM BY INFECTION WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE-1. AM J TROP MED HYG 1996;55:42-49.
56. SUKONTASON K, KARBWANG J, RIMCHALA W, ET AL: PLASMA QUININE CONCENTRATIONS IN FALCIPARUM MALARIA WITH ACUTE RENAL FAILURE. TROP MED INT HEALTH 1996;1:236-242
57. SWERDLOW CD, YU JO, JACOBSON E, ET AL: SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS QUINIDINE. AM J MED 1983;75:36-42

58. TAYLOR TE, MOLYNEUX ME, WIRIMA JJ, ET AL: BLOOD GLUCOSE LEVELS IN MALAWIAN CHILDREN BEFORE AND DURING THE ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS QUININE FOR SEVERE FALCIPARUM MALARIA. N ENGL J MED 1988;319:1040-1047
59. TARLOW MJ, BLOCK SL, HARRIS J, KOLOKATHIS A: FUTURE INDICATIONS FOR MACROLIDES. PEDIATR INFECT DIS J 1997;16:457-462
60. THURSZ MR, KWIATKOWSKI D, TOROK ME, ET AL: ASSOCIATION OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN CARRIAGE WITH SEVERE MALARIA IN GAMBIAN CHILDREN. NAT MED 1995;1:374-375
61. TRELUYER JM, ROUX A, MUGNIER C, ET AL: METABOLISM OF QUININE IN CHILDREN WITH GLOBAL MALNUTRITION. PEDIATR RES 1996;40:558-563
62. TURNER G: CEREBRAL MALARIA. BRAIN PATHOL 1997;7:569-582.
63. VAN HENSBROEK MB, ONYIORAH E, JAFFAR S, ET AL: A TRIAL OF ARTEMETHER OR QUININE IN CHILDREN WITH CEREBRAL MALARIA. N ENGL J MED 1996;335:69-75
64. VAN HENSBROEK MB, PALMER A, JAFFAR S, ET AL: RESIDUAL NEUROLOGIC SEQUELAE AFTER CHILDHOOD CEREBRAL MALARIA. J PEDIATR 1997;131:125-129
65. VAN HENSBROEK MB, PALMER A, ONYIORAH E, ET AL: THE EFFECT OF A MONOCLONAL ANTIBODY TO TUMOR NECROSIS FACTOR ON SURVIVAL FROM CHILDHOOD CEREBRAL MALARIA. J INFECT DIS 1996;174:1091-1097
66. VACHON F, WOLFF M, LEBRAS J: EXCHANGE TRANSFUSION AS AN ADJUNCT TO THE TREATMENT OF SEVERE FALCIPARUM MALARIA. CLIN INFECT DIS 1992;14:1269-1270
67. WAIZ A, HOSSAIN MR, CHAKRABORTY B, MOSTAFI M: TRIPLE DRUG THERAPY WITH QUININE, COTRIMOXAZOLE AND TETRACYCLINE IN THE MANAGEMENT OF CEREBRAL MALARIA: A REVIEW OF 254 CASES. BANGLADESH MED RES COUNCIL BULL 1995;21:77-80
68. WARHURST DC, WILLIAMS JE: ACP BROADSHEET NO 148. JULY 1996: LABORATORY DIAGNOSIS OF MALARIA. J CLIN PATHOL 1996;49:533-538

69. WARRELL D, MOLYNEUX M, BEALES P: SEVERE AND COMPLICATED MALARIA. TRANS R SOC MED HYG 1990;84:1-65.
70. WARRELL DA: PATHOPHYSIOLOGY OF SEVERE FALCIPARUM MALARIA IN MAN. PARASITOLOGY 1987;94(SUPPL):S53-76.
71. WATTANAGOON Y, SRIVILAIRIT S, LOOAREESUWAN S, WHITE NJ: CONVULSIONS IN CHILDHOOD MALARIA. TRANS R SOC TROP MED HYG 1994;88:426-428.
72. WEINKE T, TRAUTMANN M, HELD T, ET AL: NEUROPSYCHIATRIC SIDE EFFECTS AFTER THE USE OF MEFLOQUINE. AM J TROP MED HYG 1991;45:86-91
73. WEIR EG, KING KE, NESS PM, ESHLEMAN SH: AUTOMATED RBC EXCHANGE TRANSFUSION: TREATMENT FOR CEREBRAL MALARIA. TRANSFUSION 2000;40:702-707
74. WHITE NJ, LOOAREESUWAN S, PHILLIPS RE, ET AL: SINGLE DOSE PHENOBARBITONE PREVENTS CONVULSIONS IN CEREBRAL MALARIA. LANCET 1988;2:64-66
75. WHITE NJ, WARRELL DA, CHANTHAVANICH P, ET AL: SEVERE HYPOGLYCEMIA AND HYPERINSULINEMIA IN FALCIPARUM MALARIA. N ENGL J MED 1983;309:61-66
76. WHITWORTH J, MORGAN D, QUIGLEY M, ET AL: EFFECT OF HIV-1 AND INCREASING IMMUNOSUPPRESSION ON MALARIA PARASITAEMIA AND CLINICAL EPISODES IN ADULTS IN RURAL UGANDA: A COHORT STUDY. LANCET 2000;356:1051-1056.
77. WRIGHT PW, AVERY WG, ARDILL WD, MCLARTY JW: INITIAL CLINICAL ASSESSMENT OF THE COMATOSE PATIENT: CEREBRAL MALARIA VS. MENINGITIS. PEDIATR INFECT DIS J 1993;12:37-41
78. ZINGMAN BS, VINER BL: SPLENIC COMPLICATIONS IN MALARIA: CASE REPORT AND REVIEW. CLIN INFECT DIS 1993;16:223-232.
79. ZUCKER JR, LACKRITZ EM, RUEBUSH TK 2ND, ET AL: CHILDHOOD MORTALITY DURING AND AFTER HOSPITALIZATION IN WESTERN KENYA: EFFECT OF MALARIA TREATMENT REGIMENS. AM J TROP MED HYG 1996;55:655-660.