

# Manejo clínico-terapéutico de la malaria grave

Sandoval de Mora Marisol

Médico Internista-Infectólogo. Profesor Titular de Medicina.  
Escuela de Ciencias de la Salud. Núcleo de Bolívar. Ciudad Bolívar.  
Universidad de Oriente.

## RESUMEN

La malaria representa un grave problema de salud pública en el país, por su morbilidad y mortalidad. Es importante conocer la patogenia y las manifestaciones clínicas de la malaria grave, en especial revisar el ciclo biológico del parásito, ya que la enfermedad comienza con la ruptura del esquizonte maduro, siendo las primeras manifestaciones clínicas: fiebre y anemia.

La infección por *Plasmodium falciparum* es más severa y es mediada por el fenómeno de secuestro en la microvasculatura venosa profunda, mientras que *Plasmodium vivax* causa una enfermedad debilitante, rara vez mortal, pero en oportunidades se presentan manifestaciones graves que causan la muerte del paciente.

Malaria grave se define por la presencia de signos clínicos y de laboratorio de disfunción de órganos vitales como sistema nervioso central, riñón, gastrointestinal, vías respiratorias y alteraciones hemodinámicas; la cual requiere el rápido reconocimiento de la enfermedad y del grado de severidad. Se debe hacer un manejo de índole general y prestar especial atención a la terapia antimalárica oportuna con Artesunato, primera línea en malaria grave, o Artemeter o Quinina con Clindamicina según los protocolos nacionales e internacionales, para lograr una evolución satisfactoria. En consecuencia, es un reto enfrentar esta entidad y obliga a la constante actualización en las diferentes opciones consonas con las diferentes especies de *Plasmodium* patógeno.

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2022.33.1.3>

**Responsable:** Dra. Marisol Sandoval de Mora.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9930-4797>

Correo electrónico: [sandomarisol@gmail.com](mailto:sandomarisol@gmail.com)

Historia del artículo:

Recibido en la forma original: 15-05-2022.

Aceptado: 26-05-2022. Publicado On-line: 31-07-2022

**Palabras clave:** Malaria grave; Malaria cerebral; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; Artesunato.

## SUMMARY

Malaria represents a serious public health problem in the country, due to its morbidity and mortality. It is of most importance to know the pathogenesis and clinical manifestations of severe malaria, particularly to review the biological cycle of the parasite. The disease begins with the rupture of the mature schizont, with the first clinical manifestations being fever and anemia.

*Plasmodium falciparum* infection is more severe and is mediated by the phenomenon of sequestration in the deep venous microvasculature, while *Plasmodium vivax* causes a debilitating disease, rarely fatal, but sometimes serious manifestations occur that cause the death of the patient.

Severe malaria is defined by the presence of clinical and laboratory signs of dysfunction of vital organs such as the central nervous system, kidney, gastrointestinal, respiratory tract, and pathological hemodynamic changes that requires rapid disease recognition and degree of severity. General management and timely antimalarial therapy with Artesunate, first line in severe malaria, or Artemeter, or Quinine with Clindamycin following national and international protocols, achieve a favorable outcome. Consequently, it is a challenge to face this entity and requires constant updating in the different options consistent with the different species of pathogenic *Plasmodium*.

**Keywords:** Severe malaria; Cerebral malaria; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; Artesunate.

## INTRODUCCIÓN

La malaria es una de las enfermedades parasitarias más importantes en el mundo. En 1 %

a 2 % de los pacientes puede ser grave y amenaza la vida, más en niños menores de 5 años. El parásito responsable para los casos de malaria severa es *Plasmodium falciparum*, aunque se han descrito con otras especies como *Plasmodium vivax* que puede causar malaria grave y cerebral; ocasionalmente, *Plasmodium knowlesi* provoca síntomas y signos de severidad<sup>1</sup>.

El elevado número de casos de malaria en el año 2021 (241 millones), y el número de muertes ocurridas (627 000) revela lo frágil de los servicios médicos, en especial en África donde ocurren el 96 % de las muertes por malaria, se requiere de mayores esfuerzos para revertir este año, las últimas tendencias<sup>2</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la malaria severa cuando existe parasitemia por *Plasmodium falciparum* con una o más de las siguientes condiciones médicas: compromiso de la conciencia, postración, convulsiones múltiples, acidosis, hipoglicemia, anemia, compromiso renal, ictericia, edema pulmonar, sangramiento significativo y shock<sup>3,4</sup>.

Para entender la situación de un paciente con malaria grave, se debe conocer la patogenia y la clínica de la infección malárica, con la finalidad de detectar precozmente los pacientes a riesgo de muerte y de manera adecuada prestar un manejo médico que garantice la curación.

La mortalidad de la malaria grave no tratada (particularmente malaria cerebral) se acerca al 100 %. Con tratamiento antimalárico oportuno, eficaz y cuidados de apoyo cae a 10 %-20 %<sup>4,5-8</sup>.

El principal objetivo del tratamiento adecuado es evitar la muerte y los objetivos secundarios prevenir las incapacidades y las recaídas de la infección, esta situación se debe manejar en un centro con nivel de complejidad apropiado. El abordaje comprende 3 áreas principales: evaluación clínica del paciente, tratamiento antimalárico específico, tratamiento de apoyo con cuidados de soporte<sup>4,5</sup>.

En el presente trabajo, se revisa la fisiopatología, el abordaje general y la terapia para la malaria severa. Dicha terapia contempla el uso de Artemisininas, pues son las drogas antimaláricas que producen el más rápido aclaramiento de la parasitemia en el tiempo, siendo el Artesunato de primera línea para tratar malaria severa y malaria cerebral en niños y adultos<sup>1,3,6,7</sup>.

## PATOGÉNESIS

En el desarrollo de la patogénesis intervienen factores inherentes al parásito, factores dependientes del ambiente y por último los

dependientes del huésped, por ejemplo la molécula de adhesión intercelular (ICAM) expresadas en las células endoteliales. Se evidencian un conjunto de mecanismos biológicos, físicos y químicos producidos por la enfermedad, desde el primer síntoma sugestivo de infección, como lo es la fiebre hasta condiciones severas como el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA). Conocer y comprender esta fisiopatología, nos permitirá hacer un mejor abordaje del paciente<sup>9</sup>.

Un rasgo importante de la patogénesis de la infección por *Plasmodium falciparum* es la habilidad de las formas de trofozoitos y esquizontes maduros para producir secuestro en la microvasculatura venosa profunda. Este secuestro es promovido por un número de eventos, entre los cuales están: la adherencia de eritrocitos infectados a la célula endotelial, formación de rosetas que unen eritrocitos infectados a los eritrocitos no infectados, reducida capacidad de la deformabilidad del eritrocito infectado, y agrupamiento de los mismos por plaquetas. En la infección por *Plasmodium falciparum* los eritrocitos infectados pueden acumularse en todo el cuerpo: cerebro, riñón, corazón, pulmón, hígado, dermis, médula ósea y placenta<sup>9</sup>.

A continuación, se describen los síntomas, signos, afectaciones de órganos y sistemas más relevantes de la enfermedad.

**Fiebre:** existe una asociación directa entre la ruptura del esquizonte maduro y el paroxismo febril, los monocitos liberan un pirógeno endógeno en respuesta a su inducción y se produce una vasodilatación acentuada<sup>9</sup>.

**Malaria cerebral:** el intenso secuestro de parásitos en la microvasculatura cerebral, hemorragias difusas, infiltrado leucocitario perivascular y evidencia histoquímica de activación endotelial son los hallazgos histopatológicos comunes.

Se encuentran elevados los niveles de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , de óxido nítrico y aumenta la expresión de ICAM 1 en capilares cerebrales, el evento final es obstrucción microvascular e isquemia distal. En abril 2022, Albrecht-Schgoer et al. publican una revisión que discute principalmente los conocimientos de los mecanismos inmunes, a la luz de los más recientes hallazgos de investigación, remarcando los nuevos aspectos fisiopatológicos conducidos por las células linfocitos T CD8+, dentro del sistema nervioso central<sup>1,9,10-12</sup>.

**Anemia:** se produce por un mecanismo multifactorial y complejo, existe lisis intravascular, remoción de eritrocitos infectados por fagocitosis y secuestro esplénico, los eritrocitos sufren un

intenso stress oxidativo que altera entre otras cosas la deformabilidad de este. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  inhibe la producción de eritropoyetina, inhibe su acción y aumenta la eritrofagocitosis<sup>9,13</sup>.

**Edema Pulmonar y SDRA:** es común en malaria complicada en adultos pero rara en niños, no se asocia a derrame pleural, aparece generalmente después de otras manifestaciones de malaria grave cuando el paciente se está recuperando después de la terapia antimalárica. El SDRA se presenta secundario a la acidosis metabólica, infecciones pulmonares agudas severas, sepsis, neumonía por aspiración y cambios en el patrón respiratorio<sup>9,13-17</sup>.

Las muertes debidas a malaria grave por *Plasmodium falciparum* se pueden atribuir a las consecuencias de la anemia grave, malaria cerebral y dificultad respiratoria aguda, se combinan los efectos de la citoadherencia, destrucción de eritrocitos no infectados y producción de citoquinas inflamatorias para dar lugar al secuestro microvascular y a la acidosis metabólica que son claves en el desarrollo de la enfermedad grave para la aparición del SDRA<sup>9,15-17</sup>.

### CLÍNICA DE LA MALARIA GRAVE

La clínica se inicia con la ruptura del esquizonte maduro y las consecuencias de la ruptura masiva de eritrocitos y depende de varios factores: la especie parasitaria, la inmunidad del paciente y el efecto de la quimioprofilaxis, siendo *Plasmodium falciparum* el que produce mayor número de complicaciones y formas graves de malaria con elevada mortalidad, aunque ocasionalmente *Plasmodium vivax* puede comportarse de manera virulenta y producir malaria grave, la infección por este último es tremendamente debilitante y rara vez fatal. Las complicaciones más frecuentes son: lesión pulmonar aguda, ruptura esplénica, malaria cerebral, SDRA. La supresión medular de la línea eritroide y hemólisis son los factores implicados en la anemia en esta especie parasitaria<sup>7,12,14-16</sup>.

El estado de inmunidad del paciente es importante, siendo más severa la clínica en aquellos que nunca han presentado infección malárica y en su mínima expresión en las personas que viven en áreas endémicas que han padecido múltiples episodios de la enfermedad<sup>9</sup>.

La administración de quimioprofilaxis ha demostrado disminución de la presentación clínica grave en aquellos pacientes que la reciben<sup>9</sup>.

En Venezuela, se realizaron diferentes estudios relacionados con la afectación por el parásito así como los hallazgos clínicos y de laboratorio. En el período 2000-2010, se revisó el comportamiento clínico y de laboratorio de

la malaria por *Plasmodium vivax* en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar (Peña L, D' Ottone Javier, 2012) encontrando 199 pacientes, los cuales presentaron las siguientes complicaciones: ictericia en 23 casos (11,56 %), anemia grave en 20 pacientes (10,05 %), dificultad respiratoria en 19 (9,55 %), hipertransaminasemia en 15 (7,54 %), insuficiencia renal en 5 (2,51 %), trombocitopenia severa en 4 (2,01 %), hipoglicemia en 2 casos y ruptura esplénica en 1 caso<sup>18</sup>.

Rivera M et al. el año 2005, describieron Malaria severa en el estado Bolívar con SDRA en tres pacientes infectados por *Plasmodium vivax*, de los cuales dos fallecieron<sup>19</sup>. Tovar et al. revisaron 150 casos de malaria por *Plasmodium falciparum* en un período de 10 años, los hallazgos en más del 50 % de los pacientes fueron complicaciones como deshidratación, trombocitopenia, hipertransaminasemia e hipoglicemia; en menor porcentaje describieron anemia, ictericia, malaria cerebral e insuficiencia renal aguda<sup>20</sup>.

En el año 2021, Forero-Peña D et al. publicaron los resultados de un estudio en el Estado Bolívar, con elevada prevalencia de infección por *Plasmodium vivax*, con al menos un criterio de enfermedad clínica severa<sup>21</sup>.

Si el enfermo presenta daño de órganos y coexisten otras infecciones sistémicas será mayor la severidad. Forero D et al. (2019) reportaron en una región endémica de Venezuela, la clara relación entre la severidad de la enfermedad malárica, con complicaciones más frecuentes si existían coinfecciones 56,36 % v/s 35,89 % cuando estaban ausentes<sup>22</sup>.

Se revisaron estudios locales, nacionales e internacionales que revelan estas situaciones clínicas y el valor de la presencia de coinfecciones endémicas de la región y su curso complicado, cuando se presentan, queda la posibilidad para ampliar este aspecto con más estudios en el país.

**Características diagnósticas de la malaria grave:** son síntomas y signos de alerta sobre la posibilidad de malaria severa, que orientan al personal médico a actuar rápida y eficazmente. Entre ellos, malaria cerebral (disminución del nivel de conciencia, convulsiones), disnea, ausencia de hambre y sed, vómitos repetidos, postración, hiperpirexia, hiperparasitemia, anemia grave, hipoglicemia, ictericia, insuficiencia renal, hemoglobinuria, shock<sup>4,5,9,16,23</sup>.

### TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE

El tratamiento comprende abordaje general y uso de drogas antimaláricas, las medidas generales incluyen: hidratación parenteral, transfundir concentrados globulares o plaquetarios; acorde

a las condiciones del paciente en situaciones de avanzado deterioro clínico pueden necesitar aporte nutricional, terapia de reemplazo renal (hemodiálisis) y ventilación mecánica.

Malaria severa es una emergencia médica y es esencial realizar tratamiento de soporte y dar dosis completas y efectivas vía parenteral o rectal de medicamentos antimaláricos en el abordaje inicial. Se dispone de dos grupos de drogas para tratamiento parenteral: derivados de artemisininas (artesunato o arthemeter) y los alcaloides de la cinchona (quinina y quinidina)<sup>4,7</sup>.

Se deben realizar medidas rutinarias como evaluación clínica rápida, especial atención al estado general del paciente, valorar el estado de conciencia aplicando la escala de Glasgow, tensión arterial, frecuencia y profundidad de la respiración, grado de palidez.

### **Medidas generales para casos de malaria grave y sus complicaciones**

- De inmediato hospitalizar.
- Vigilancia minuciosa y continua de signos vitales y parámetros hemodinámicos.
- Mantener funciones metabólicas generales.
- Indicar de forma inmediata la quimioterapia antimalárica específica.
- Trabajo médico en equipo: médicos internistas, pediatras, infectólogos, gineco-obstetras, intensivistas, nefrólogos.
- Ingresar a unidades de cuidados intensivos (UCI) o unidad de cuidados intermedios para vigilancia estricta.
- Garantizar permeabilidad de vías aéreas, colocar cánula.
- Si hay hipoxia (saturación de oxígeno < 90 %) administrar oxígeno.
- Ventilación manual o asistida con oxígeno, en casos de problemas respiratorios.
- Colocar sonda vesical, para control de líquidos eliminados.
- Realizar de inmediato los siguientes exámenes: gota gruesa, extendido y pruebas de diagnóstico rápido (PDR), hematología completa, glicemia, electrolitos séricos, bilirrubina total y fraccionada, transaminasas, urea y creatinina, electrocardiograma.
- Realizar frotis de sangre periférica cada 12 horas para determinar parasitemia los 2-3 primeros días.
- Administrar paracetamol o acetaminofén, no dar antiinflamatorios no esteroideos ni esteroides.

**Hidratación:** si no hay evidencia de sobrecarga de líquidos, los pacientes con intolerancia oral

(adultos y pediátricos) deben recibir soluciones dextrosa al 5 % y aquellos que toleren la vía oral, administrar solución salina isotónica a razón de 1 a 2 mL/kg/h. Cuidar de no sobre hidratar al paciente<sup>4,6</sup>.

**Tratamiento de la anemia:** en el adulto si el hematocrito < de 20 % o la Hb < de 7 g/dL transfundir sangre completa o concentrado globular a lo largo de 6 horas<sup>4,6</sup>.

En Venezuela, se redactaron las nuevas pautas de tratamiento el año 2007, basados en resultados de estudios realizados por el Proyecto Red Amazónica de Vigilancia a las Drogas Antimaláricas (RAVREDA) sobre resistencia a la quinina comprobando su existencia, aun cuando en valores bajos. Desde entonces se recomiendan los derivados de artemisinina como el tratamiento de primera elección y la quinina como de tercera línea. Las ventajas de artemisinina sobre quinina son evidentes, demostrándose una disminución de la mortalidad con la administración de artesunato, es simple y segura, se aplica en bolus o intramuscular sin los efectos adversos de la quinina ni las dificultades de la dilución endovenosa varias veces al día<sup>4-7,23,24</sup>.

**Medicamentos antimaláricos:** en todo caso de malaria grave se debe iniciar precozmente la quimioterapia antimalárica<sup>1,3,4,6,25-29</sup>.

**Primera línea en malaria grave:** el esquema terapéutico es de uso internacional y fueron adaptados a Venezuela de la siguiente manera:

1.- Artesunato, la OMS (2012) ha señalado que el uso aislado de este medicamento parenteral es el tratamiento inicial de elección para esta forma clínica, el beneficio se debe a que se obtienen rápidas concentraciones plasmática terapéuticas, es bien tolerado, a diferencia de la quinina elimina más rápido la parasitemia y tiene pocos efectos adversos, puede administrarse por vía endovenosa o intramuscular.

Dosis según el peso del paciente:

- a) Paciente con menos de 20 kg: 3 mg/kg/dosis.
- b) Paciente ≥ 20 kg: 2,4 mg/kg/dosis.

El tratamiento con Artesunato debe incluir por lo menos las 3 primeras dosis administradas de la siguiente manera: primera, al momento del ingreso (hora 0); la segunda, 12 horas después de la primera y la tercera, 24 horas después de la dosis inicial; si el paciente lo requiere se pueden prescribir dosis adicionales. En esa circunstancia, continuar la medicación cada 24 horas hasta que haya tolerancia oral por un máximo de siete días. Al recuperar la vía oral pasar a terapia completa con Arthemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg por 3 días más Primaquina a razón de 0,50 mg/kg de peso corporal en dosis única si se trata de

infección a *P. falciparum*, o en caso de infecciones por *P. vivax* o mixtas indicar a 0,25 mg/kg por peso corporal diaria durante 14 días.

2.- Artemeter, primera dosis de ataque al ingreso (hora 0): 3,2 mg/kg y dosis de mantenimiento: 1,6 mg/kg cada 24 horas hasta que haya tolerancia oral, por un máximo de 5 días. Al restituirse la tolerancia cumplir tratamiento oral con Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg por 3 días más Primaquina a razón de 0,50 mg/kg de peso corporal en dosis única si se trata de infección a *P. falciparum*, o 0,25 mg/kg de peso corporal, diaria durante 14 días en caso de infecciones por *P. vivax* o infecciones mixtas.

3.- Dihidrocloruro de Quinina dosis de 10 mg/kg + Clindamicina 10 mg/kg, ambas por vía endovenosa. Primera dosis al ingreso (hora 0), continuar con Quinina cada 8 horas más Clindamicina cada 12 horas hasta recuperar tolerancia oral, por un máximo de 7 días. Dependiendo de la disponibilidad oral completar 7 días con Quinina en tabletas a 10 mg/kg de peso corporal cada 8 horas, más Clindamicina a 10 mg/Kg de peso corporal cada 12 horas durante 7 días o Doxiciclina a 4 mg/kg de peso corporal día durante 7 días, más Primaquina a razón de 0,50 mg/kg de peso corporal en dosis única si se trata de infección a *P. falciparum*, o 0,25 mg/kg de peso corporal, diaria durante 14 días en caso de infección por *P. vivax* o mixtas<sup>1,3,4,6,23,25-28</sup>.

Estudios recientes sugieren el uso de dosis elevadas y supervisadas de Primaquina de 7 mg/kg/día por 14 días, para disminuir las recaídas de malaria por *P. vivax* y *P. falciparum*<sup>30,31</sup>.

## CONCLUSIONES

La malaria es un problema de salud pública, la cual ocupa los primeros lugares de morbi-mortalidad en el mundo, en Latinoamérica y en nuestro país. Para entender la situación de un paciente con malaria grave, se debe conocer la patogenia y la clínica de la infección, con la finalidad de detectar precozmente a los pacientes con riesgo de muerte y de manera adecuada prestar un manejo médico que garantice la curación, es importante revisar nuevos aspectos sobre la patogénesis de esta enfermedad, debido a que todavía existen varias interrogantes, recientemente se planteó el papel de los linfocitos TCD8+ en la patogenia de la malaria cerebral, planteándose el uso de terapia preventiva con inmunomodulación, para disminuir esta forma grave de complicación, se sugiere realizar seguimiento a estas investigaciones a fin observar cuál es el rol que desempeñarán.

La sospecha clínica de infección por malaria grave es fundamental para evitar la muerte, incapacidades o recaídas; dada la complejidad de esta enfermedad, la asistencia debe ser en centros de cuarto nivel o con capacidad para el manejo apropiado.

La administración de la terapia antimalárica de primera línea con Artesunato, como lo recomiendan protocolos nacionales e internacionales favorece un desenlace satisfactorio, enfatizando los beneficios al usar derivados de artemisinina con disminución de la mortalidad, escasos efectos tóxicos comparado con quinina, la facilidad de aplicar por vía parenteral en bolus o intramuscular y eliminación más rápida de la parasitemia.

Finalmente, se resalta el hecho sobre nuevas recomendaciones del uso supervisado y dosis elevadas de primaquina, para la cura radical de la malaria y evitar recaídas.

El manejo general y la terapia específica para esta enfermedad supone un reto y obliga a la constante actualización en las diferentes opciones terapéuticas de acuerdo con las diferentes especies de *Plasmodium* patógeno.

## CONFLICTOS DE INTERESES

La autora declara no tener ningún conflicto de interés.

## CONTRIBUCIONES DE AUTOR

La autora concibió, diseñó y recolectó los datos de este manuscrito, además, lo redactó, analizó e interpretó. La autora revisó y aprobó la versión final.

## DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan los hallazgos de esta revisión están disponibles bajo petición razonable a la autora responsable o principal.

## REFERENCIAS

1. Albrecht-Schgoer K, Lackner P, Schmutzhard E, Baier G. Cerebral Malaria: Current Clinical and Immunological Aspects. *Front Immunol*. 2022;13(April):1-11.
2. WHO. World Malaria Report 2021. *World Malaria report* Geneva: World Health Organization; (2021). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. 3rd edition. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2015.
4. WHO Guidelines for malaria, 31 March 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/GMP/2022.01 Rev.1). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Padilla JC, Montoya R. Guía de Atención Clínica de Malaria. *Infectio*. 2011;15(4):302-23. Available from: DOI:10.1016/s0123-9392(11)70745-7
6. MPPS, OPS. Pautas de tratamiento en casos de Malaria [Internet]. 1era edición. Programa Nacional de Eliminación de Malaria. Caracas: Ministerio del

- Poder Popular para la Salud; 2017 [citado 10 abril 2022]; 1–118 p. Available from: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34490/9789806678057\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34490/9789806678057_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
7. Cuenca Abruch D, Gómez Johnson VH, Romo López A, Valente-Acosta B. Malaria severa por *Plasmodium falciparum*. *An Med (Mex)* [Internet]. 2018 [citado 10 de mayo 2022];63(2):134-137.
  8. World Health Organization 2015, Ministerio de Salud y Protección Social. Adopción parcial de Guía de práctica y diagnóstico y tratamiento de la malaria OMS. Guía para Colombia 2020. Guía OMS 2015. Bogotá: World Health Organization 2015. Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.p.127.
  9. Fairhurst R, Welles T. Malaria. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell GL, Douglas RG, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.p.3245-3267.
  10. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 [citado 10 de mayo 2022]; 335(11):800-806.
  11. Grau GE, Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Vassalli P, Hommel M, et al. Tumor Necrosis Factor and Disease Severity in Children with *Falciparum* Malaria. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 Jun 15 [10 de mayo 2022];320(24):1586-1591. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198906153202404>
  12. Thapa R, Patra V, Kundu R. *Plasmodium vivax* cerebral malaria. *Indian Pediatr* [Internet]. 2007 [citado 10 de mayo 2022]; 44(6):433–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620697>
  13. Llanos C, Florez MH, Arevalo-Herrera M, Herrera S. Mecanismos de generación de anemia en malaria. *Colomb Med* [Internet]. 2016 [citado 10 de mayo 2022];35(4):205-214. Available from: <http://www.bioline.org.br/request?rc04042>
  14. Maguire JD, Fenton ME, Susanti AI, Walker JB. *Plasmodium vivax*-associated acute respiratory distress syndrome after extended travel in Afghanistan. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2007 Sep [citado 05 de mayo 2022];5(5):301-305. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477893907000385>
  15. Price L, Planche T, Rayner C, Krishna S. Acute respiratory distress syndrome in *Plasmodium vivax* malaria: case report and review of the literature. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2007 Jul [citado 10 de mayo 2022];101(7):655-659. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/j.trstmh.2007.02.014.-10.1002/14651858.CD010678.pub2>
  16. Bustos Claro MM, Gómez Paláu R, Álvarez CA, Valderrama S, Támara JR. Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto por *Plasmodium vivax*. *Acta Med Col* [Internet]. 15 de junio de 2014 [citado 01 de junio de 2022];39(2):211-215. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/234>
  17. García G A, Pradere P JC, Sanabria B OL, Luejes G TH, Hernandez TA. Caracterización de pacientes con paludismo grave por *Plasmodium falciparum* en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Mil*. 2017 [citado 10 de mayo 2022]; 46(3):266-275. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
  18. Peña L, D'Ottone J, Sandoval de Mora M. Comportamiento clínico y de laboratorio de la Malaria por *Plasmodium vivax*. Complejo Hospitalario "Ruiz y Páez". 2000-2010 [(Multígrafo)]. Venezuela. Universidad de Oriente; 2012.
  19. Rivera Proserpi MS, Figarella G, Conde BJ, Fuentes C, Zagala M, Martínez A. Malaria severa en el estado Bolívar. Características. Tratamiento. Evolución. Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas CAIBO [Internet]. 2005; Available from: <https://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeVeintidos/Congreso/ArchivosPDF/codigo55.pdf>
  20. Tovar C, Tovar R, Sandoval M, Yary S. Comportamiento clínico y de laboratorio de malaria por *Plasmodium falciparum*. Complejo Hospitalario Universitario Ruíz y Páez. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. 2003-2012. *Bol Venez Infectol* [Internet]. 2018 [citado 07 de mayo 2022];29(1):34-41.
  21. Forero-Peña DA, Carrión-Nessi FS, Chavero M, Gamardo Á, Figuera L, Camejo-Ávila NA, et al. The clinical-epidemiological profile of malaria patients from Southern Venezuela, a critical hotspot in Latin America. *Malar J* [Internet]. 2021 [citado 07 de mayo 2022];20, 375(1):1-12.
  22. Forero-Peña DA, Sandoval-De Mora M, Amaya I, Arenas C, Gamardo A, Chavero M, et al. Malaria y coinfecciones en una región endémica de Venezuela. *Bol Venez Infectol* [Internet]. 2019;30(2):86-96.
  23. Suárez, P. 2005. Transmisión, diagnóstico. Tratamiento y profilaxis de la malaria. 2005. SEQC [Serie en línea], [citado 20 de enero 2021]. 9: 7-12. Disponible: <http://www.seqc.es>
  24. Fundamentos en el diagnóstico y control de la malaria. MPPPS. IAE "Dr. Arnoldo Gabaldón". Junio 2011 [citado 07 de mayo 2022]:161. Disponible en: [www.iaes.edu.ve](http://www.iaes.edu.ve).
  25. Esu E, Ea EE, Opie ON, Uwaoma A, Meremikwu MM. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 [citado 07 de mayo 2022], Issue 9. Art. No.: CD010678. DOI: 10.1002/14651858.CD010678.pub2
  26. WHO. Guidelines for the treatment of Malaria [Internet]. 2nd edition. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2010 [citado 07 de mayo 2022]; 1–542 p. Available from: <https://www.paho.org/en/node/50095>
  27. OPS. Manual práctico para el tratamiento del paludismo grave [Internet]. 3era edición. Organización Mundial de la Salud. Geneva; 2012 [citado 20 de octubre 2021]; 83 p. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/101443/9789243548524\\_spa.pdf;jsessionid=E48119EF1D80FF4BC779A23B60DFE046?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/101443/9789243548524_spa.pdf;jsessionid=E48119EF1D80FF4BC779A23B60DFE046?sequence=1)
  28. OMS. Gestión de la malaria grave. Manual Práctico. 2012. [citado 20 de octubre 2015]. [En Línea] [http://www.mosquito.who.int/docs/hbsm\\_toc.html](http://www.mosquito.who.int/docs/hbsm_toc.html)
  29. Guía de Práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la malaria. Guía 2020 [citado 07 de mayo 2022]:40-51. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
  30. Poespoprodjo JR, Burdam FH, Candrawati F, Ley B, Meagher N, Kenangalem E, et al. Supervised versus unsupervised primaquine radical cure for the treatment of *falciparum* and *vivax* malaria in Papua, Indonesia: a cluster-randomised, controlled, open-label superiority trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado 07 de mayo 2022];22(3):367-376. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00358-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00358-3).
  31. Chamma-Siqueira NN, Negreiros SC, Ballard SB, Farias S, Silva SP, Chenet SM, et al. Higher-Dose Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Mar 31 [citado 07 de mayo 2022];386(13):1244-1253. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104226>