

CLÍNICA MEDITEX LUANDA, ANGOLA

Paludismo grave en adultos mayores de 18 años: 1 año de experiencia

Dr. Luis Arencibia Pita,¹ Dra. Martha Rosendo Jiménez,² Dra. Aracelis Serrano Murillo,³ Dr. Reinaldo Menéndez Capote⁴ y Lic. María Elena Ricardo Fonseca⁵

RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo transversal sobre las formas graves de paludismo que ingresaron en la Clínica Meditex durante el período enero-diciembre de 2004, las cuales constituyen la causa fundamental de ingreso en las unidades de cuidados intensivos de los países africanos. Se evaluó su comportamiento, órganos que mayormente afectaba y cómo puede ser esto influenciado por el grado de parasitemia. Se incluyeron los pacientes graves mayores de 18 años, con una puntuación Apache II superior a 20 puntos. Al conocerse las formas graves de presentación más frecuentes y su relación con el grado de parasitemia, se evaluaron las complicaciones comunes y su mortalidad. Predominó la forma clínica cerebral (42,2 %) y se presentó con los grados más bajos de parasitemia al ingreso menor que $1\ 000 \times \text{mm}^3$ (68,2 %) $p < 0,005$. Gran número de pacientes presentaron contracción de volumen como complicación, ocasionado por un déficit aporte hídrico, lo cual se evidencia con la mejoría clínica ante la corrección del medio interno. La mortalidad registrada resultó menor que las reportadas por otros autores. Se concluyó que la toma cerebral y hepática son las formas graves de presentación más frecuentes y su presencia no guarda relación con el grado de parasitemia al ingreso.

Palabras clave: Paludismo, formas clínicas, estudios transversales, parasitemia, falla orgánica, unidad de cuidados intensivos.

Malaria, paludismo, fiebres palúdicas, fiebres intermitentes, fiebres veraniegas, son nombres distintos para una misma enfermedad, la cual ha castigado al hombre desde épocas muy remotas. Livio, Galeno, Celso, Varrón, Vitrubio y Columela describieron perfectamente la enfermedad desde la más remota antigüedad, e Hipócrates se refiere en sus escritos a las fiebres palúdicas (aún no se le conocían con este nombre) clasificándolas en 3 grupos: cotidianas, ternarias y cuaternarias, reconociendo la influencia de las estaciones, las lluvias y las aguas estancadas en la proximidad de los pueblos.¹⁻³

Esta enfermedad ha costado numerosas vidas a la humanidad. En 1932, la Sociedad de naciones

realizó una encuesta, en la cual resultó que el número de enfermos o el índice de morbilidad del paludismo en todo el mundo era de unos 80 000 000, con una mortalidad anual de 3 000 000.⁴ Estudios más rigurosos fueron efectuados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1957 la morbilidad correspondía a 250 000 000 de enfermos al nivel mundial con una mortalidad de 2 500 000 personas; en 1976, la morbilidad fue de 800 000 000 con 1 500 000 defunciones.^{4,5}

En la actualidad las cifras de morbilidad y mortalidad por esta enfermedad en países del tercer mundo son realmente preocupantes^{2,4,6} y en muchas ocasiones tanto el tratamiento como la profilaxis están fuera del alcance de la gran

¹ Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

³ Especialista en Medicina Interna.

⁴ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar.

⁵ Licenciada en Enfermería. Profesora Instructora.

mayoría de la población.^{7,8} Se continúan efectuando estudios para la creación de una vacuna, lo cual representaría un gran avance en la prevención de la enfermedad. Pero el aumento en la resistencia a las drogas que se utilizan en el tratamiento trae aparejado un incremento en sus formas graves.^{6,9,10} Se destaca la forma cerebral, el edema alveolar, el fallo renal agudo, la toma hepática,¹⁰ y todo un número de complicaciones graves (anemia, hipoglucemia, coagulación intravascular diseminada [CID], contracción de volumen) que paulatinamente los lleva a una falla multiorgánica y a un desenlace fatal.^{6,9,10,11}

Por este motivo, los autores de este artículo se dieron a la tarea de efectuar un estudio descriptivo transversal de las formas graves de la enfermedad que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la clínica MEDITEX de Luanda, durante el período de 1 año, con el objetivo de evaluar cuáles son las principales fallas orgánicas y relacionarlas con el grado de parasitemia al ingreso, conocer además las principales complicaciones que experimentan estas formas de la enfermedad, para poder elaborar hipótesis que conduzcan a la solución de problemas médicos y puedan en un futuro no lejano contribuir al tratamiento y control de estos casos, con un pronóstico muy desfavorable en los momentos actuales.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de las formas graves de malaria en la UCI de la clínica Meditex durante 2004. Fueron estudiados todos los pacientes internados en el servicio y que cumplieran los requisitos siguientes:

1. Tener como diagnóstico principal una forma grave del paludismo. Para tomar en consideración este criterio se evaluaron los elementos siguientes:
 - El paciente debía tener una toma orgánica en el desarrollo de la enfermedad (hepática, renal, cerebral o respiratoria). Debía estar presente de entrada una complicación grave

de la enfermedad o relacionada con esta (contracción de volumen, CID, neuropatía aguda inflamatoria [NAI]), inestabilidad hemodinámica, disfunción cardíaca o cualquier otra condición del paciente que por su gravedad o repercusión en el desarrollo de la enfermedad pudiera poner en peligro la vida del enfermo.

- Parasitemia superior a 1 000 x mm³.
2. Haber cumplido más de 18 años.
 3. Tener una puntuación de Apache II superior a 20 puntos (tabla 1).

Las variables a evaluar fueron: edad, sexo, nacionalidad, fecha de ingreso, fecha de egreso, parasitemia al ingreso, tratamiento profiláctico, tratamiento antipalúdico, complicaciones, falla orgánica, mortalidad, parasitemia al egreso, estadía en la UCI.

La información primaria se obtuvo a partir de un cuestionario señalado al efecto, los datos fueron resumidos utilizando números absolutos y porcentajes, o se aplicó test de chi cuadrado según corresponde; para la presentación de la información se hicieron tablas estadísticas.

PUNTUACIÓN POR ENFERMEDAD CRÓNICA

Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de posquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos y 2 puntos en caso de posquirúrgicos de cirugía electiva.

Definiciones: debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los criterios siguientes:

- Hígado: cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía, o coma.
- Cardiovascular: clase IV según la New York Heart Association.¹²

TABLA 1. Sistema de clasificación de severidad de enfermedad Apache II

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango bajo			
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Temperatura rectal (Axial + 0,5 °C)	≥ 41°	39-40,9°		38,5-38,9°	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenación: elegir a o b, a si FiO2= 0,5 anotar P A-aO2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
b si FiO2< 0,5 anotar PaO2					> 70	61-70		55-60	< 55
pH arterial preferido)	≥ 7,7	7,6-7,59		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
HCO3 sérico (venoso mEq/L)	≥ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
Sodio sérico (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potasio sérico (mEq/L)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérico (mg/dL) doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocitos (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (total/mm ³ en miles)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow actual					15	13-14		9-12	3-8

A. APS (*Acute Physiology Score*) Total: Suma de las 12 variables individuales

B. Puntuación por edad (= 44= 0 punto; 45-54= 2 puntos; 55-64= 3 puntos; 65-74= 5 puntos; > 75= 6 puntos)

C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)

Puntuación Apache II (suma de A+B+C)

- Respiratorio: enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ejemplo incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas, o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (> 40 mmHg), o dependencia respiratoria.
- Renal: con hemodiálisis.
- Inmunocomprometidos: que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión, quimio-terapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ejemplo leucemia, linfoma, SIDA).

Interpretación del Score

Puntuación	Mortalidad (%)
0-	44
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
> 34	85

RESULTADOS

La cerebral fue la más frecuente dentro de las formas clínicas, seguida en importancia por la hepática (tabla 2), el resto de las formas clínicas fueron menos frecuente, pero sobre todo en el caso de la respiratoria (16,2 %), su presencia se

acompañó de un peor pronóstico, debido al hecho que de las 9 defunciones, en 5 predominó la toma de este órgano, 2 casos de ARDS (siglas en inglés de síndrome de distrés respiratorio agudo) y 3 casos con NAI.

Las formas clínicas más frecuentes (respiratoria, renal y hepática) se presentaron con las parasitemias más altas (tabla 3), con la excepción de la forma neurológica la cual fue doblemente más frecuente con parasitemias bajas.

TABLA 2. Incidencia de las principales formas clínicas

Forma clínica	Al ingreso	Durante internamiento	Total	
	No.	No.	No.	%
Respiratoria	4	2	6	16,2
Cerebral	14	2	16	42,2
Renal	5	3	8	21,6
Hepática	7	5	12	32,4
Otras	6	2	8	21,6

Fuente: Encuestas UCI, Meditex (enero-diciembre, 2004).

TABLA 3. Relación de la parasitemia con la forma clínica al ingreso

Forma clínica	< 1 000 x mm ³		> 1 000 x mm ³	
	No.	%	No.	%
Respiratoria	2	33,3	4	66,6
Cerebral	11	68,7	5	31,2
Renal	4	50	4	50
Hepática	4	33,3	8	66,6

X²: p< 0,005

Fuente: Encuestas UCI, Meditex (enero-diciembre 2004).

Dentro de las complicaciones (tabla 4) la contracción de volumen con 18 enfermos fue la más frecuente, su presencia se confirmó por el cuadro clínico, así como por los niveles de PVC (presión venosa central) encontrados tanto al ingreso como durante la estancia en la UCI. La anemia y la hipoglucemia fueron de igual forma hallazgos comunes dentro de este grupo de enfermos y existió un caso con un Guillain Barré, entidad esta poco frecuente, pero que dentro de sus múltiples etiologías contempla la infección por *Plasmodium falciparum*.

TABLA 4. Principales complicaciones

Complicaciones	No. casos	%
Contracción de volumen	18	48,6
Hipoglucemia	9	24,3
Anemia	8	21,6
Sangramiento digestivo	4	10,8
NAI	5	13,5
CID	3	8,1
Guillain Barré	1	2,7

Fuente: Encuestas UCI, Meditex (enero-diciembre 2004).

La mortalidad encontrada (tabla 5) fue solamente de 24,3 %, 2 casos con ARDS y falla multiorgánica, varios casos en los que predominó la NAI nosocomial y en 2 una CID; el caso de Guillain Barré presentó una muerte súbita después de aparentemente estar recuperado de la malaria.

TABLA 5. Mortalidad

	Total	%
Egresados vivos	28	75,7
Egresados muertos	9	24,3
Total	37	100

Fuente: Encuestas UCI, Meditex (enero-diciembre 2004).

DISCUSIÓN

La forma cerebral fue la más común de las formas clínicas observadas en los casos de estudio, para la consideración de esta se valoró la presencia de cualquier alteración de la conducta que implicara desorientación, convulsiones, toma de la conciencia, obnubilación o coma, estadio este que solo apareció en 4 de los 16 casos que presentaron esta toma orgánica y en 3 la escala de Glasgow llegó a valores tan bajos como 6 puntos.

Llama la atención en primer lugar la frecuencia, según se recoge en la literatura, la forma cerebral ocurre comúnmente en niños.¹³⁻¹⁵ A pesar de no establecer comparación con este grupo de edades, pues está fuera de los criterios de inclusión de este estudio, sí es de señalar la alta incidencia de esta forma clínica en relación con las demás; esto está influenciado por las múltiples variantes que llevan

a un paciente a presentar toma de conciencia y no necesariamente a la presencia de una toma neurológica por la misma enfermedad. Tal es el caso de la contracción de volumen y la hipoxia, aunque no se debe olvidar que la malaria cerebral es una enfermedad microvascular con un componente metabólico importante.^{6,10} La adherencia del eritrocito infectado facilitada por el TNF (siglas en inglés de factor de necrosis tumoral), al endotelio vascular de capilares y venulas poscapilares de la microcirculación de órganos como cerebro, riñón e intestino, determina la obstrucción al flujo sanguíneo de estos órganos, con su repercusión funcional.^{16,17} El componente metabólico en cambio está determinado por la hipoglucemia frecuente en este tipo de enfermos,^{6,10,17} en los cuales el consumo incrementado de glucosa por la alta parasitemia, el TNF, así como situaciones tan comunes como el incremento de la secreción de insulina inducidas por drogas,^{15,17} como es el caso de la quinina, se presentan todos en cifras bajas de glicemia que ocasionan daño cerebral de por sí y entran a formar parte importante del cuadro neurológico de estos pacientes.

Cuando se relaciona la parasitemia con la forma clínica, se encuentran contradicciones nuevamente con la forma cerebral; la literatura recoge que esta forma clínica es más frecuente en casos de alta parasitemia,^{13,15,17} aunque otros factores pueden influir de igual forma como es el caso de la edad, el estado físico e inmunológico del paciente, etc.; sin embargo, en este estudio 68,7 % de las formas de malaria cerebral se detectaron con parasitemias $< 1\ 000 \times \text{mm}^3$, lo cual no corresponde con lo encontrado por otros autores.¹⁵ No se tiene una explicación clara sobre este elemento, solo se puede hacer referencia a algunos aspectos que pudieran influir en dicho resultado. Muchos de estos pacientes han estado ya bajo terapéutica médica y por consiguiente, cuando llegaron a la clínica provenientes de otro centro asistencial es probable que el nivel de parasitemia fuera bajo, como consecuencia de la terapéutica impuesta. Se debe recordar que cerca de 12 % de los enfermos que hacen la forma de malaria cerebral permanecen posteriormente con algún daño neurológico residual,^{15,17} por lo cual es de esperar que en estadios iniciales de la enfermedad

un número importante de ellos permanezca con manifestaciones en este órgano. Otro elemento importante y al cual ya se hizo referencia es el diagnóstico excesivo de esta forma clínica basado en los cambios de conducta del enfermo, lo cual puede estar influenciado por múltiples factores.

La forma hepática al igual que la respiratoria aparecieron mayormente con niveles superiores, $1\ 000 \times \text{mm}^3$ en 66,6 %, concordando con lo reportado por otros autores,^{6,10,17} pues estas constituyen junto con la renal un componente importante de la falla multiorgánica de estos enfermos^{10,17} con un pronóstico muy malo; aunque es de señalar que la presencia de íctero o elevación de las enzimas hepáticas, puede tener su origen en hemólisis o participación de otros órganos respectivamente^{6,17} y ser tomados estos cambios en consideración para plantear la falla del órgano en cuestión.

Otro de los datos relevantes del actual trabajo fue la alta incidencia de pacientes que presentaron contracción de volumen en algún momento de su evolución, de los 37 casos que fueron estudiados 18 presentaron cierto grado de deshidratación. La causa es bien conocida, los vómitos, las sudoraciones profundas, el aumento de la frecuencia respiratoria y básicamente, la falta de reposición de volumen deben ser los elementos fundamentales para ocasionar una mayor incidencia de esta complicación.^{10,15,17} De los 18 enfermos que internaron con contracción del espacio extracelular, 11 se constataron al ingreso, lo que equivale a decir que la reposición inadecuada de volumen pudiera ser un elemento que está influyendo negativamente en la evolución de los casos de malaria en nuestro entorno.

La anemia fue otra de las complicaciones que se registró con cierta frecuencia, elemento este que coincide con lo señalado por otros autores,^{6,10} además de la alta incidencia de paludismo crónico, así como desnutrición, déficit carenciales, etc.; la ruptura de los hematíes por el esquizonte maduro trae consigo una disminución importante del valor hematocrito,^{10,17} a lo cual se le añade la supresión de la hematopoyesis derivada de la influencia del TNF alfa, liberado durante la ruptura del eritrocito.

Las demás complicaciones encontradas en nuestra serie de casos no difieren mucho de lo encontrado en otros textos.¹⁷ La hipoglucemia; elemento al cual ya mencionamos con anterioridad,

es una complicación frecuente^{1,10} y su aparición se ve relacionada además con la poca reserva de glucógeno hepático.^{10,17} Otros factores pueden influir de igual forma como son factor TNF alfa, secreción de insulina inducida por la quinina.^{6,10} Por este motivo la vigilancia de las cifras de glucemia en este tipo de enfermos revierte una importancia trascendental.

Finalmente se señalará la presencia de un síndrome de Guillain Barré, entidad esta poco frecuente pero que dentro de sus etiologías, contempla la infección por *Plasmodium falciparum*.¹³ Esta paciente inició con este cuadro al cabo de varios días de estar internada con un cuadro de malaria grave, y presentó toma de pares craneales específicamente toma simétrica del facial, el cual constituye el par craneal con más frecuencia afectado por la enfermedad. En la punción lumbar se demostró la presencia de disociación albúmino-citológica, típica de este tipo de enfermos, lo cual unido a los trastornos de la sensibilidad y la motilidad y al resto de los exámenes complementarios, llevaron al diagnóstico de la entidad. Su fallecimiento parece haber estado en relación con un cuadro de TEP (trombo embolismo pulmonar), porque apareció un cuadro de disnea súbita con hipotensión arterial y colapso circulatorio, complicación esta frecuente en el síndrome y que no se pudo evitar a pesar del tratamiento profiláctico con heparina.

La mortalidad de esta serie de casos es bastante baja; si se compara con el resto de los autores, los cuales reportan entre 80-85 % en las formas más graves de la enfermedad.^{6,10,17} Se debe señalar que muchos de estos pacientes no tienen las mismas condiciones nutricionales ni de vida que el resto de la población angoleña, por lo que su evolución, aunque grave, siempre será de mejor pronóstico.

Se puede decir a modo de conclusiones que la forma neurológica fue la más frecuente de las encontradas; la cual a su vez apareció con niveles bajos de parasitemia, a diferencia del resto de las formas clínicas, las cuales siempre se acompañaron de un porcentaje de $> 100 \times \text{mm}^3$. De igual forma se puede comprobar que la contracción de volumen es la complicación más frecuente de este tipo de enfermos, lo cual pudiera estar en relación con una reposición inadecuada de volumen en la etapa

prehospitalaria de estos. Lo anterior se puede concluir porque estos pacientes ingresaron con niveles de PVC bajos, signos clínicos de contracción del espacio extracelular y experimentaron mejoría clínica con la corrección del medio interno.

Los autores de este trabajo esperan que sirva para alertar al resto de la comunidad médica que atiende este tipo de enfermos y sensibilizarlos sobre las formas clínicas de la enfermedad, su relación con el grado de parasitemia y más importante aún, evaluar la política terapéutica en lo que se refiere a reposición electrolítica, la cual está siendo a todas luces deficiente y puede traer consigo formas graves de la enfermedad y complicaciones evitables.

Severe malarial infection in adults aged over 18 years: one-year experience

SUMMARY

The severe malarial forms are the main cause of admission to ICU in the majority of African countries, therefore, a cross-sectional descriptive trial was carried out in Meditex Clic in Luanda (January-December 2004) to evaluate the organs mostly affected and how the level of parasitemia influence them. Seriously-ill patients aged over 18 years, with Apache II score exceeding 20 points in Apache II score were included. Once the most frequent severe forms of presentation and their association with the level of parasitemia were known, then common complications and mortality were evaluated. Clinical cerebral form (42.2%) prevailed, with the lowest parasitemia on admission, that is below $1000 \times \text{mm}^3$ (68.2%), $p < 0.005$. A great deal of patients suffered reduced fluid volume as a complication resulting from fluid deficit, which clinically overcome after corrective actions based on fluid intake. The mortality rate observed in this study was lower than that reported by other trials. It was concluded that brain and hepatic effects are the most serious and frequent forms of presentation, with no association with the parasitemia level on admission.

Key words: malaria, clinical presentation, cross-sectional studies, parasitemia, organ failure, intensive care unit.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trigg PI, Kondrachine AV. Commentary: malaria control in the 1990s. Bull World Health Organ 1998;76:11-6.
2. Roberts DR, Laughlin LL, Hsheit P, Legters LJ. DDT, global strategies, and a malaria control crisis in South America. Emerg Infect Dis 1997;3:295-302.
3. Curtis CF. Should the use of DDT be revived for malaria vector control? Biomedica 2002;22:455-61.

4. Baird JK. Resurgent malaria at the millennium: control strategies in crisis. *Drugs* 2000;59:719-43.
 5. Breman JG, Alilio MS, Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:1-15.
 6. Phu NH, Day NPJ, Diep PT, Ferguson DJP, White NJ. Intraleucocytic malaria pigment and prognosis in severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:200-4.
 7. Sachs JD, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002;415:680-5.
 8. Curtis C, Maxwell C, Lemnge M. Scaling-up coverage with insecticide-treated nets against malaria in Africa: who should pay? *Lancet Infect Dis* 2003;3:304-7.
 9. Fidock DA, Nomura T, Talley AK, Mutations in the P. falciparum digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell* 2000;6:861-71.
 10. Ter Kuile FO, Luxemburger C, Nosten F. Mefloquine treatment of acute falciparum malaria; a prospective study of nonserious adverse effects in 3,673 patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;73:631-42.
 11. Warhurst DC. Mechanism of chloroquine-resistance in malaria. *Parasitol Today* 1988;4:211-3.
 12. Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. *Clin Cardiol* 1999;22(6):385-90.
 13. Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F. Malaria: current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis* 2002;2:564-73.
 14. Djimdé A, Doumbo OK, Cortese JF. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Engl J Med* 2001;344:257-63.
 15. Boele van Hensbroek M, Onyiorah E, Jaffar S. A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1996;335:69-75.
 16. Udomsangpetch R, Pipitaporn B, Krishna S. Antimalarial drugs reduce cytoadherence and rosetting of Plasmodium falciparum. *J Infect Dis* 1996;173:691-8.
 17. Hien TT, Day NPJ, Phu NH. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996;335:76-83.
- Recibido: 5 de diciembre de 2005. Aprobado: 4 de septiembre de 2006.
- Dr. *Luis Arencibia Pita*. Clínica Meditex. Rúa da Missao No. 52 Luanda Angola. Telef: 912419280. Correo electrónico: arencibiapita@yahoo.es