



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN

El riñón en la malaria: de la patogénesis a las manifestaciones clínicas



Andrés F. Miranda-Arboleda^{a,b}, Edgar L. Martínez-Salazar^{a,c} y Alberto Tobón-Castaño^{a,*}

^a Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 13 de enero de 2014; aceptado el 3 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 23 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Malaria;
Malaria complicada;
Patogénesis;
Disfunción renal;
Falla renal aguda;
Acidosis metabólica;
Síndrome nefrótico

Resumen La malaria o paludismo, enfermedad causada por protozoos parásitos de género *Plasmodium*, se considera un gran problema de salud pública mundial por sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Las manifestaciones clínicas de esta infección van desde un síndrome febril agudo hasta un cuadro de malaria complicada que afecta órganos específicos, pudiendo progresar a una falla multisistémica que comprometa la vida del paciente. En la malaria, el riñón es un órgano susceptible de daño por mecanismos fisiopatológicos directos del plasmodio como el secuestro de glóbulos rojos parasitados, la obstrucción de la microcirculación y la activación del sistema inmune; además, por efectos indirectos hematológicos, hepáticos y metabólicos. La lesión renal en malaria se ha informado en Colombia hasta en el 31% de los pacientes con malaria grave; incluye la lesión renal aguda y el síndrome nefrótico, cada uno con manifestaciones clínicas, implicaciones terapéuticas y factores pronósticos propios. La lesión renal aguda es la condición más frecuente y puede llevar a una acidosis metabólica grave, daño renal crónico e incluso, cuando hace parte de una falla multiorgánica, asociarse con mortalidad que alcanza tasas de entre 40 y 50%. Un mejor entendimiento de la fisiopatología de la lesión renal en la malaria permitirá reconocer las manifestaciones clínicas para hacer un diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento oportuno, con los beneficios que esto conlleva para la evolución y pronóstico del paciente.

© 2014 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Malaria;
Severe malaria;
Physiopathology;
Renal impairment;

The kidney in malaria: From pathogenesis to clinical symptoms

Abstract Malaria, a parasitic disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium*, is currently considered a public health problem due to its high rates of morbidity and mortality. The clinical picture of malaria is diverse, ranging from classical febrile illness to severe

* Autor para correspondencia. Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Calle 70 #52-21, Medellín, Colombia.
Correos electrónicos: albertobon@udea.edu.co, malaria@quimbaya.udea.edu.co (A. Tobón-Castaño).

Acute renal failure;
Metabolic acidosis;
Nephrotic syndrome

malaria, which affects various organs and becomes a multisystem organ dysfunction. The kidney is an organ susceptible to damage from the plasmodia by direct pathophysiological mechanisms such as the sequestration of parasitized red blood cells, obstruction of microcirculation and immune system activation, and by indirect hematological, hepatic and metabolic causes. In Colombia, renal lesions have been reported in up to 31% of patients with severe malaria. This complication in malaria can appear as an acute renal injury or as a nephrotic syndrome, each one having different symptoms, therapeutic approach and prognosis. Acute kidney injury is the most common and can cause severe metabolic acidosis, chronic renal failure or in the presence of multiorgan dysfunction may be associated with high mortality rates (40-50%). We need to improve our knowledge about the pathophysiology of renal impairment during malaria in order to obtain early clinical diagnosis and to achieve better treatment outcomes.

© 2014 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En el siglo ^{xxi} la malaria sigue siendo una de las enfermedades más relevantes en las zonas tropicales, con un estimado de 207 millones de casos en el 2012 y de 627.000 muertes, la mayoría de las cuales ocurrieron en niños¹. Sus efectos clínicos son motivo de preocupación, pues evolucionan desde un síndrome febril agudo hasta un cuadro de malaria complicada que compromete varios órganos y sistemas, amenazando la vida del paciente². El diagnóstico de malaria complicada se hace generalmente aplicando los criterios definidos por la OMS, que incluyen la lesión renal aguda (LRA) en pacientes con malaria por *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) definida por aumento de la creatinina (C) sérica por encima de 3 mg/dL con eliminación urinaria menor de 400 mL en 24 h en un adulto y nitrógeno ureico en sangre (BUN) mayor de 60 mg/dL³; esta entidad, sin embargo, puede ser causada por *P. falciparum*, *P. vivax* o *P. knowlesi*³⁻⁶.

La LRA era una complicación poco atribuida a la malaria, pero en los últimos años se informa con mayor frecuencia, alcanzando prevalencias hasta del 60% en los casos de malaria complicada⁷⁻⁹ con una mortalidad general que alcanza entre 40 y 50% y, en unidades de cuidado intensivo, entre 70 y 80%¹⁰. Estas cifras son cambiantes según la dinámica de relación entre el hospedero, el parásito y el entorno¹¹; por ejemplo la incidencia de complicación renal es mayor en adultos no inmunes residentes en zonas de baja transmisión (30-40%) que en aquellos de zonas de alta endemia (3-5%)¹², y la mortalidad informada en un centro de referencia de nefrología fue del 9,9%¹³. Se ha establecido que el hecho de vivir en un área no endémica para malaria es un factor de riesgo para LRA en pacientes con malaria¹⁴.

La LRA en malaria es la forma de compromiso renal más informada, sin embargo existen otras formas de alteración renal que se manifiestan con acidosis metabólica^{15,16} o síndrome nefrótico (SN)^{12,17} que afectan la función del riñón como órgano regulador del equilibrio ácido-base y de la membrana de filtración, respectivamente.

En Colombia, un estudio en 294 pacientes con malaria, hospitalizados entre 1992 y 1996, informó de aumento de la

creatinina sérica por encima de 1 mg/dL en 10 casos (3,4%), tanto en infecciones por *P. vivax* (44%), como por *P. falciparum* (39%) e infección mixta (8%); esta alteración se usó como criterio de falla renal, la cual cursó con anuria, oliguria, poliuria, o su combinación¹⁸. Estudios más recientes informan una mayor frecuencia de alteración renal; en 2001 en un municipio del Pacífico colombiano se encontró que el 74% de los pacientes con malaria por *P. falciparum* hospitalizados presentaron algún criterio de gravedad y entre ellos la complicación renal (C > 1,2 mg/dL) fue la segunda en frecuencia, en el 31%, de los casos graves¹⁸. Otro estudio realizado en Colombia informó disfunción renal moderada (C > 1,5 mg/dL o BUN 41-60 mg/dL) en 6 de 188 pacientes (3,2%), mientras que 39 (20,7%) presentaron disfunción renal leve (C = 1,1-1,5 mg/dL; BUN 21-40 mg/dL); estos pacientes tenían infección por *P. vivax* (28 de 136; 20,6%) y por *P. falciparum* (17 de 51; 33,3%); al aplicar los criterios de complicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ninguno se clasificó con disfunción renal grave¹⁹. Aunque se observan diferencias en las frecuencias reportadas por diferentes estudios, estas se pueden explicar por el uso de criterios diagnósticos distintos y, posiblemente, porque los pacientes provenían de regiones endémicas diferentes. Es evidente la presencia de alteración renal en los pacientes con malaria.

El objetivo de la presente revisión es mostrar los tipos de disfunción renal en los pacientes con malaria, su base fisiopatológica y la correlación con los hallazgos clínicos, con el fin de resaltar la importancia que tiene esta complicación y mejorar su comprensión como indicador de mal pronóstico en los pacientes con malaria.

Metodología

En este documento se presenta una revisión narrativa elaborada a partir de literatura disponible en la base de datos PubMed. Inicialmente se utilizó una estrategia de búsqueda por especificidad utilizando los descriptores MESH «malaria», «*P. falciparum*», «*P. vivax*», «kidney», «acute kidney injury», «acute renal failure» y «nephrotic syndrome»; posteriormente se usaron diferentes combinaciones de estos

términos. Se llevó a cabo además una búsqueda por sensibilidad utilizando como descriptores «*malar*», «*Paludism*», «*Kidn*», «*neph*», «*falcipar*», «*» y «*viva*». Se realizó revisión de los resúmenes y se seleccionaron referencias bibliográficas que estuvieran disponibles en idioma español y en inglés. Los datos epidemiológicos y guías de diagnóstico y tratamiento fueron obtenidos de los parámetros dictados por la OMS y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. La revisión se enfocó en la fisiopatología y el cuadro clínico de la lesión renal en malaria. Se analizó críticamente la variabilidad de los criterios diagnósticos usados en los estudios y la necesidad de reconocer oportunamente la instauración del daño renal para iniciar una terapia temprana y adecuada.

Aspectos generales de la patogénesis en malaria

La infección por el *Plasmodium* en el humano comienza tras la inoculación, por hembras de mosquitos del género *Anopheles*, de esporozoítos, que son una forma móvil del parásito, los cuales llegan por circulación sanguínea hasta el hígado donde invaden hepatocitos y se reproducen asexualmente. Después de un proceso de maduración, liberan al torrente sanguíneo los merozoítos que invaden y rompen eritrocitos, proceso que activa la respuesta inmune y causa las manifestaciones clínicas de la enfermedad¹¹.

Eventos del ciclo eritrocítico

La membrana del glóbulo rojo parasitado (GRP) sufre modificaciones como la formación de «knobs» o protuberancias debidas a la expresión de proteínas como pfEMP-1, HRP1 y HRP2; esto permite la unión del GRP con receptores endoteliales (fenómeno de secuestro), fijación con eritrocitos no parasitados (rosetas) y disminución de la deformabilidad eritrocitaria, causando obstrucción vascular e hipoxia en distintos órganos^{12,15,20-23}.

Respuesta inmune

La activación de linfocitos Th1 durante el episodio agudo produce liberación de citocinas proinflamatorias entre las cuales el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) parece ser la más implicada en la inmunopatología de la malaria ya que exacerba la sintomatología al producir fiebre, hipoglucemia e hipotensión, e induce coagulopatía, supresión de la médula ósea, hipergammaglobulinemia, y producción de catecolaminas que aumentan el estrés oxidativo y promueven otros mediadores que mantienen la cascada de inflamación^{12,15,22,25,26}; estos fenómenos potencian el proceso patológico iniciado por la invasión del eritrocito^{12,22}. Otros mediadores implicados son las interleucinas 1 y 6, asociadas a enfermedad grave^{20,21}. El TNF α y las citocinas que de este se derivan también se relacionan con la activación del endotelio, expresión de receptores para el secuestro del parásito (ICAM-1, VCAM-1, CD36 y trombospondina)^{12,17} y alteración del metabolismo de la glucosa y el oxígeno; de este modo la hipoxia en malaria tiene 2 etiologías: obstrucción mecánica debida al secuestro de

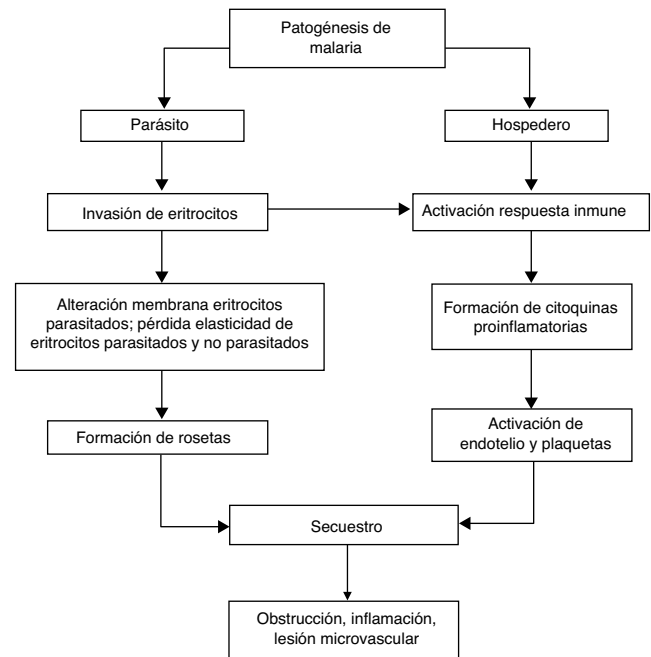


Figura 1 Patogénesis de la malaria.

eritrocitos y disfunción metabólica celular secundaria a citoquinas (fig. 1).

Fisiopatología del daño renal en la malaria

El daño renal en la malaria se produce en forma aguda o crónica; el primero es la LRA que se asocia con acidosis metabólica y es más frecuente en las infecciones producidas por *P. falciparum*, mientras que el segundo produce un SN y se ha informado frecuentemente en infecciones con *P. malariae*.

Lesión renal aguda

La patogénesis de la lesión renal en los casos de malaria complicada está relacionada con diferentes cambios hemodinámicos, que son más frecuentes y graves en la infección por *P. falciparum*¹⁷, pero que están presentes también en infecciones por *P. vivax*^{7,12}. La forma más común de lesión renal en malaria se debe a necrosis tubular aguda cuya patogénesis puede explicarse por eventos en el riñón y fuera de él, y que desencadenan azoemia prerrenal, necrosis tubular aguda y finalmente LRA que en un porcentaje pequeño de los pacientes puede llevar a falla renal crónica con compromiso permanente de la función renal²².

Eventos extrarrenales que pueden tener un efecto secundario sobre el riñón:

- Hematológicos: hipovolemia, hipoxemia, hiperparasitemia, hemólisis, esquizotemia y coagulación intravascular diseminada^{12,23,24}.
- Hepáticos: hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 3 mg/dL)^{7,12,25}.
- Rabdomiolisis y mioglobulinemia debidas a lesión de músculo esquelético, causando toxicidad en el epitelio renal^{23,26,27}.

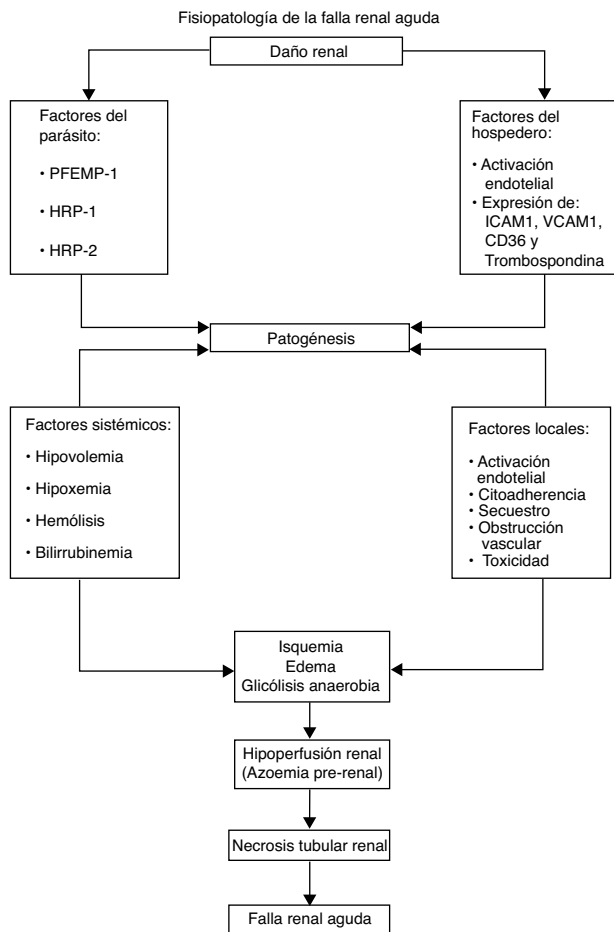


Figura 2 Fisiopatología de la falla renal aguda.

- Otras alteraciones sistémicas: vasodilatación, hipotensión, liberación de catecolaminas y deshidratación^{7,9,24,28}.

Eventos locales: principalmente la activación endotelial (expresión de receptores y producción de citocinas), citoadherencia, secuestro de GRP, respuesta inflamatoria, obstrucción vascular y vasoconstricción^{7,26,29,30} (fig. 2). Estos eventos convergen y causan desorden en la microcirculación renal, produciendo hipoperfusión, hipoxia tisular y acumulación de metabolitos como radicales libres de oxígeno que causan daño tisular y necrosis, que finalmente se manifiestan como falla renal aguda.

La nefritis tubulointersticial aguda causada por el influjo masivo de linfocitos Th1 hacia el tejido renal y la glomerulonefritis atribuida a reacciones mediadas por complejos inmunes y proteínas del complemento son formas poco reportadas en la malaria y su patogénesis es poco conocida¹⁷. Otra forma poco frecuente de lesión renal aguda en malaria se asocia al síndrome fiebre de aguas negras (*blackwater fever*) o fiebre biliosa hemoglobinúrica, caracterizada por hemólisis intravascular masiva, hemoglobinuria, orina oscura y daño renal; en este caso la toxicidad directa de la hemoglobina es la causa de la afección renal, informada con mayor frecuencia en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) o expuestas repetidamente a la quinina o a sustancias antioxidantes³¹⁻³³.

Acidosis

Aunque la misma LRA puede causar acidosis metabólica, en malaria este trastorno es multifactorial y es causado por la combinación de alteraciones como isquemia, hipovolemia, glucólisis anaerobia, anemia, obstrucción vascular, hipoxia y probablemente pueda deberse a la menor depuración hepática del lactato debido a hepatitis malarica^{11,34}. Se ha señalado que los cambios de volumen intravascular probablemente no explican la acidosis láctica en los pacientes con malaria grave y que la alteración de la función renal puede ser el principal mecanismo de acidosis, ya que hay una disminución en la capacidad del riñón para regular el balance de líquidos y electrolitos y para mantener constante la excreción de protones y la regeneración de bicarbonato hacia el plasma³⁵. Otras explicaciones de la acidosis en malaria son el aumento de óxido nítrico en las glándulas suprarrenales, debido a la activación excesiva del sistema inmune del hospedero, cuyos efectos son inducir hiponatremia, aumento del sodio en orina y acidosis metabólica. En el riñón el aumento del óxido nítrico puede interferir con la función de diferentes proteínas transportadoras como los canales epiteliales de sodio y el contratransportador Na^+/H^+ ; ambos participan en la regulación del estado ácido-base, estimulando la reabsorción de sodio, excreción de protones (H^+) y la reabsorción de bicarbonato para prevenir la acidosis¹⁵.

Síndrome nefrótico

En el SN está comprometida la función de la barrera de filtración glomerular, sin embargo la patogénesis no es bien clara y se sabe poco sobre los mecanismos responsables de este daño que, al parecer, está mediado por la respuesta inmune con predominio de células Th2^{17,28}. Los cambios patológicos observados por microscopia de luz son compatibles con glomerulonefritis membranosa o glomerulonefritis membranoproliferativa¹². Biopsias tomadas de pacientes con infección por *P. malariae*³⁶ y analizadas con inmunofluorescencia han mostrado depósitos granulares de IgG, IgM y fracción C3 del complemento. Se propone que, tanto en malaria como en otras enfermedades parasitarias, el depósito de complejos inmunes en la membrana glomerular puede causar una enfermedad leve y autolimitada como reflejo de un desorden simultáneo de la inmunidad, la cual puede progresar hasta un rango nefrótico³⁷. Sin embargo, esta teoría se ve contrariada porque todos los pacientes con malaria desarrollan complejos inmunes circulantes, pero no se ha demostrado que su depósito sea capaz de inducir enfermedad³⁸.

Elementos en el diagnóstico de la disfunción renal

Tradicionalmente se ha definido la LRA secundaria a malaria como un aumento súbito en la concentración plasmática de C (>3 mg/dL), concentración de nitrógeno ureico en sangre mayor de 60 mg/dL y eliminación urinaria menor de 400 mL en 24 h, en cualquier individuo con formas asexuadas de *P. falciparum* en sangre periférica³. Dos grandes dificultades se presentan con esta definición la primera es que ignora

la capacidad de *P. vivax* para causar LRA⁴ y la segunda se relaciona con lo elevado del valor de referencia para la C usado para hacer el diagnóstico en comparación con los criterios usados en guías internacionales^{19,39}. Recientemente se ha reconocido la capacidad de *P. vivax* y *P. knowlesi* de producir complicaciones⁴⁰.

El espectro de definiciones empleadas en los estudios de LRA en malaria incluye los diagnósticos basados en el aumento de la C, desde incrementos relativamente pequeños de su concentración (0,3 a 0,5 mg/dL) hasta incrementos exagerados (5 mg/dL)⁴¹. Lo más frecuente es encontrar definiciones de LRA que se apoyan en los valores de C inferiores a los valores propuestos por la OMS; entre ellos el criterio de C en suero >2 mg/dL es común a distintos estudios^{24,25,42}. Actualmente los criterios aceptados para la definición de LRA incluyen: un aumento absoluto de C sérica igual o mayor a 0,3 mg/dL en menos de 48 h, o un incremento 1,5 veces la C sérica basal, o una reducción del flujo urinario (<0,5 cc/kg/h por más de 6 h consecutivas); la ventaja de estos criterios es que permiten subclasificar a los pacientes, ayudando a definir el pronóstico⁴³.

Se ha propuesto el uso de escalas que valoran la gravedad de la LRA, fundamentadas en las cifras de C. En Mumbai (India)⁸ se adaptó una escala de valoración cuantitativa que comprende disfunción leve (C < 2 mg/dL), moderada (2-5 mg/dL) y grave (>5 mg/dL). Se ha cuestionado la utilidad de las definiciones de LRA basadas en los valores de C, dada su falta de sensibilidad y especificidad, por lo que se propone que su diagnóstico incluya otros elementos como las enfermedades de base, el tiempo de evolución de la enfermedad y la disfunción de otros órganos⁴¹. Este cuestionamiento se basa en que los cambios en la concentración sérica de la C no discriminan el tipo de daño (isquemia o toxicidad), y por su poca variabilidad con los cambios en la tasa de filtración glomerular⁴¹. De otro lado, si se emplea la concentración del BUN sérico como indicador de LRA, debe tenerse en cuenta que este es influido por factores como la deshidratación, aporte de proteínas a la dieta, hemorragia digestiva y medicamentos²⁷. Por lo anterior, de acuerdo a nuestra experiencia⁴⁴, con base en el consenso de la conferencia KDIGO y en criterios diagnósticos empleados en niños^{39,45}, proponemos en los primeros niveles de atención donde se puede medir creatinina y BUN, emplear criterios que de manera complementaria permitan reconocer no solo la extrema gravedad, sino además identificar tempranamente la instauración del daño y hacer intervenciones oportunas en los pacientes (tabla 1)^{44,46}.

La LRA puede cursar con acidosis metabólica por la alteración en la regulación del balance hidroelectrolítico³⁴. Es importante reconocer la acidosis en el paciente con malaria por su relación directa con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)⁴⁷, complicación que tiene alta mortalidad. El control de la acidosis es determinante de la supervivencia por su repercusión en la funcionalidad de diferentes sistemas, causando disfunción cardiovascular⁴⁸⁻⁵⁰, interferencia con funciones cerebrales en especial las del centro respiratorio⁵¹, aumento de resistencia a la insulina e inhibición de la glucólisis y gluconeogénesis⁵².

Comúnmente el SN se ha asociado a infecciones por *P. malariae* pero actualmente no es frecuente encontrarlo como agente causal^{12,53}, se han reportado casos esporádicos en los últimos años⁵⁴; *P. vivax* y *P. falciparum* también

pueden llegar a causar este síndrome⁵⁵. El patrón histológico del SN asociado a *P. malariae* no es específico, siendo la glomerulonefritis focal y segmentaria y la enfermedad de cambios mínimos los más frecuentes^{38,56}. Algunos autores recomiendan reconsiderar la relación entre la infección por *P. malariae* y SN debido a la ausencia de un patrón histológico característico, el cual varía según factores geográficos, raciales y metodológicos, además por la escasez de información reciente en la literatura médica sobre este tema^{12,38}.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico agudo no complicado de malaria se presenta generalmente con escalofrío, fiebre intermitente, sudoración y signos como hepatomegalia, esplenomegalia y palidez^{2,8,17}; también puede presentarse cefalea, anorexia, astenia, vómito, diarrea, ictericia y lumbalgia, entre otros^{2,57,58}. Las complicaciones clínicas pueden ser de origen neurológico, hepático, hematológico, respiratorio o renal⁴⁶. Algunos hallazgos clínicos y parasitológicos de fácil reconocimiento pueden indicar tempranamente la disfunción de un órgano específico^{46,59}, se conocen como signos de peligro y permiten identificar a los pacientes que están en riesgo de complicarse o se encuentran iniciando una complicación. Por ejemplo, signos como orina oscura, oliguria, anuria, palidez y deshidratación se asocian con riesgo de daño renal^{57,60}, y además con anemia aguda^{29,57} y colapso circulatorio^{12,42} que inciden en la función renal.

Lesión renal aguda

La forma de presentación más común de la LRA de origen isquémico asociada a malaria es oligúrica (<400 mL/día) e hipercatabólica; la frecuencia de pacientes oligúricos varía de 63 a 87%^{24,61}. La evolución a LRA luego de la aparición de fiebre varía entre 5 y 7 días^{8,9} con promedio de 10,5 ± 4,0 días⁶². Las características clínicas más comunes en los pacientes con LRA son fiebre de grado variable, anemia, ictericia^{17,42,63,64}, hepatomegalia, esplenomegalia⁹, tendencia al sangrado⁸ y cefalea⁶⁵. Se ha informado de la utilidad de la hepatomegalia para identificar LRA (sensibilidad 76%, especificidad 54%) con buen valor predictivo negativo (96%) pero con bajo valor predictivo positivo (14%)⁸. La disfunción hepática y el alto índice de secuestro de GRP en el hígado se han encontrado asociados a LRA^{30,66} por lo que en el paciente con alteración hepática debe estudiarse la función renal.

Las modificaciones en los parámetros de laboratorio en pacientes con malaria y con disfunción renal incluyen trombocitopenia (<150.000/mL), anemia (hemoglobina 8 g/dL ± 2,7) y bilirrubinemia (10,43 mg/dL ± 7,75)⁴². La C y el BUN presentan grandes cambios; Naqvi et al.⁸ encontraron aumento de C (9,4 mg/dL ± 5,39) y BUN (353,52 ± 12,31); Mehta et al. informan de valores de C similares (10,2 mg/dL ± 5,8), pero con menor alteración del BUN (100 mg/dL ± 32,48)⁸.

La LRA en el paciente con malaria puede acompañarse de cambios en la coloración en la orina^{67,68}. El citoquímico de orina es útil para establecer cambios que se presentan con el daño renal; algunos de ellos pueden utilizarse como indicadores tempranos de daño^{26,67} pues se ha encontrado

Tabla 1 Clasificación de la lesión renal por parámetros de laboratorio

Nivel de gravedad	Leve	Moderado	Grave
<i>En ausencia de datos previos</i>			
Creatinina en adultos en mg/dL	>1,0-1,5	>1,5-3,0	>3,0
Creatinina en niños: aumento porcentual sobre el valor de referencia según edad ^a %	50	50-300	>300
BUN en mg/dL	21-40	41-60	>60
<i>Con valoración y seguimiento de eliminación</i>			
Incremento desde el valor de base de la creatinina en mg/dL (%)	0,3 (150-200)	(200-300)	0,5 (>300) ^b
Gasto urinario en mL/kg/hora	> 0,5 en 6 h	> 0,5 en 12 h	< 0,3 en 24 h
Reducción de tasa de filtración glomerular %	<25	<50	<75

Fuente: Adaptado de Khwaja³⁹, Tobón Castaño et al.¹⁹ y Ferrando y Santos⁴⁵.

^a Valor de referencia: < 2 años (0,4-0,5); 2-8 años (0,5-0,7); 9-18 años (0,6-0,9).

^b El criterio de base es una creatinina $\geq 4,0$ md/dL.

asociación entre hemoglobinuria²⁶, mioglobinuria^{8,42} y hematuria^{9,69,70} con disfunción renal.

Diferentes factores indican mal pronóstico, mortalidad y necesidad de diálisis en el paciente con LRA asociada a malaria: disfunción cerebral^{7,9,13,61}, hiperbilirrubinemia^{15,24,61}, SDRA⁷, acidosis^{7,24}, coagulación intravascular diseminada^{42,61,71}, hemoglobinuria⁷, bajos niveles de hemoglobina⁶¹, duración prolongada de la enfermedad^{9,18,42}, oliguria o anuria a la admisión^{14,61}, demora en la remisión a un nivel hospitalario mayor^{9,18,24} y retardo en la instauración del tratamiento²⁷. En niños se ha asociado la hemoglobinuria con LRA, por lo que se recomienda que en su presencia se sospeche de esta complicación en la malaria⁷².

Se ha determinado que algunas complicaciones como malaria cerebral, ictericia e hipoglucemia ocurren más frecuentemente en los pacientes con falla renal⁶⁶. La trombocitopenia se ha reportado con más frecuencia en los pacientes con hiperparasitemia y LRA⁷³.

Acidosis

La disminución del pH sanguíneo debida al aumento en lactato sérico induce cambios del patrón respiratorio con taquipnea y polipnea para compensar la acidosis^{15,16}. Si la capacidad compensatoria es superada, el paciente usa músculos accesorios de la respiración, acompañado de disnea, taquipnea y polipnea, cuadro clínico conocido como SDRA¹¹ directamente relacionado con aumento en la incidencia de complicación y mortalidad de los pacientes con malaria¹⁶. La acidosis metabólica altera el metabolismo en el SNC^{16,74}, pudiendo causar cefalea y alteración en el nivel de consciencia con signos como letargia, estupor o coma^{16,75}.

La hipovolemia puede causar acidosis^{16,27}, por esta razón manifestaciones como taquicardia, retardo en el llenado capilar (>3 s) e hipotensión, acompañadas de signos respiratorios indican acidosis metabólica.

Síndrome nefrótico

Esta alteración predomina en niños menores de 5 años; su presentación clínica es variable, teniendo como signos principales el edema generalizado y la proteinuria¹⁷. La hipertensión y microhematuria son hallazgos poco frecuentes en los pacientes con SN, sin embargo, estuvieron presentes en el 43% de 80 pacientes de un estudio realizado en Uganda⁷⁶. La descripción clínica hecha por Hendrickse y Adeniyi⁷⁶ incluye la fiebre en casi todos los pacientes que consultaron luego de 2-4 semanas de evolución de edema generalizado, ascitis o derrame, con disminución de los picos febriles con la progresión clínica; otros hallazgos incluyeron hepatoesplenomegalia en 50% y aumento de uno de los 2 órganos en 25%; en algunos pacientes se presentó anemia. También se ha asociado SN con una enfermedad renal insidiosa que evoluciona durante 3-5 años, incluso después de curada la infección, que termina en falla renal crónica^{12,17,38}, sin embargo este tipo de enfermedad solo ha sido reportada en África.

Los factores asociados con mal pronóstico en los pacientes con SN asociado a malaria son la resistencia a los esteroides¹², expansión de la lesión renal focal, que lleva a glomérulo-esclerosis focal y segmentaria^{38,76,77} y resistencia a otros inmunosupresores (ciclofosfamida y azatioprina)⁷⁸.

Tratamiento

La terapia inicial busca estabilizar el paciente, tratar la deshidratación y la hipotensión con líquidos isotónicos y

la eliminación de la parasitemia⁷⁹. En Colombia la terapia de elección para la malaria complicada es el artesunato por vía intravenosa. La dosis recomendada por la OMS es 2,4 mg/kg, disuelto en dextrosa en agua destilada (DAD) 5% intravenoso (IV) o intramuscular (IM), con la misma dosis a las 12 y 24 h y seguir con una dosis diaria hasta que se pueda pasar a vía oral, cuando se continúa con un esquema completo de terapia combinada con derivados de artemisinina⁷⁸. La superioridad de este esquema para reducir la mortalidad ha sido evidenciada en ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y aleatorizados^{80,81} y recientemente confirmados en un metaanálisis con 7.429 pacientes con malaria grave⁸². La quinina es la segunda línea; debe suministrarse por vía intravenosa, a una dosis inicial de quinina clorhidrato, 20 mg/kg, disuelta en 300–500 mL DAD 5-10% (10 ml por kg, hasta máximo 500 mL) luego continuar con 10 mg/kg cada 8 h en igual perfusión; pasar a quinina sulfato vía oral 10 mg/kg cada 8 h una vez se supere la urgencia hasta completar 7 días. Debe tenerse la precaución de disminuir la dosis a la tercera parte si el paciente persiste con lesión renal después de 48 h de iniciado el tratamiento o presenta falla hepática al momento de iniciar la terapia, con una dosis de mantenimiento de 3,3-5 mg/kg cada 8 h. En todo caso se recomienda consultar los esquemas terapéuticos indicados en las guías de atención de cada país. Si, a pesar del tratamiento adecuado, el paciente persiste oligúrico y acidótico, el BUN continúa incrementando y presenta cambios electrocardiográficos compatibles con hipercalemia se debe considerar la terapia de reemplazo renal^{7,9,24,79}.

El tratamiento de la acidosis metabólica es controvertido³, se ha usado bicarbonato de sodio con poca utilidad porque no soluciona la causa de la acidosis y no mejora el pronóstico clínico⁷⁹.

El uso de corticoesteroides en el SN causado por malaria no mejora la respuesta clínica de los pacientes, por el contrario se ha visto que puede empeorar el curso de otras complicaciones como la malaria cerebral. Los estudios iniciales en niños con infección por *P. malariae* muestran que, excepto en algunos casos de estadios tempranos del SN, la prednisona es inefectiva para inducir remisión de los síntomas en la mayoría de pacientes y su uso se asoció con infección grave, hipertensión inducida por esteroides y muerte súbita⁸³. Una revisión reciente indica que en adultos se ha reportado desde pobre efectividad hasta cerca del 50% de adecuada respuesta con este medicamento¹². Estudios realizados en África, específicamente en Nigeria, Anochie y Eke, demostraron una baja respuesta a prednisona con mejoría únicamente en 2/45 pacientes⁸⁴. A pesar de lo anterior, los esteroides juegan un papel importante en el manejo del SN sin malaria, de hecho en niños con SN sensible a esteroides son piedra angular del manejo, causando una disminución en la recaída del SN⁸⁵.

Conclusiones

La LRA es una de las complicaciones más comunes en los adultos con malaria; en los últimos años ha venido aumentando su incidencia. Además, la presencia concomitante con estados como malaria cerebral, dificultad respiratoria, coagulación intravascular, entre otras, aumenta la probabilidad de muerte y la necesidad de terapia intensiva como

la diálisis. El diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y adecuado, y la remisión a un nivel de atención mayor cuando sea necesario son medidas que modificarían de forma positiva el pronóstico. El uso de criterios diagnósticos de laboratorio con puntos de corte muy elevados como los propuestos por la OMS dificulta el reconocimiento temprano del paciente en riesgo, permitiendo la progresión a disfunción renal avanzada.

La acidosis en malaria es una manifestación frecuente cuya importancia debe reconocerse por su papel como factor pronóstico de mortalidad. Los mecanismos fisiopatológicos propios de la enfermedad guardan estrecha relación con alteraciones del riñón que impiden mantener la homeostasis ácido-base, con desequilibrio entre la producción y depuración de ácido, llevando a acidosis de origen metabólico.

Existen diferentes teorías que intentan explicar la patogénesis del SN en malaria, algunas de ellas contradictorias, lo que hace necesaria mayor investigación sobre esta nefropatía cuyo conocimiento actual es confuso.

Estudiar la infección malárica desde la fisiopatología permitirá comprender mejor los mecanismos patogénicos del parásito y la forma como el hospedero responde a estos, con el fin de reconocer a tiempo la presencia de daño, tratar de prevenirlo y suministrar terapias adecuadas.

Financiación

El manuscrito se realizó con recursos de la Universidad de Antioquia (recursos de sostenibilidad 2014-2015). Edgar Martínez participó como joven investigador en el Grupo Malaria, quien recibió aportes de vicerrectoría de investigación de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. World Malaria Report 2013. World Health Organization, 2013 [consultado 10 Jun 2013]. Disponible en: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/wmr2013.no_profiles.pdf?ua=1
2. Satpathy SK, Mohanty N, Nanda P, Samal G. Severe falciparum malaria. *Indian J Pediatr.* 2004;71:133–5.
3. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94 Suppl 1:S1–90.
4. Kaur D, Wasir V, Gulati S, Bagga A. Unusual presentation of *Plasmodium vivax* malaria with severe thrombocytopenia and acute renal failure. *J Trop Pediatr.* 2007;53:210–2.
5. Neri S, Pulvirenti D, Patamia I, Zoccolo A, Castellino P. Acute renal failure in *Plasmodium malariae* infection. *Neth J Med.* 2008;66:166–8.
6. William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al. Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1248–55.
7. Abdul Manan J, Ali H, Lal M. Acute renal failure associated with malaria. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2006;18:47–52.
8. Mehta KS, Halankar AR, Makwana PD, Torane PP, Satija PS, Shah VB. Severe acute renal failure in malaria. *J Postgrad Med.* 2001;47:24–6.

9. Prakash JSA, Gujrati S, Maheshwari A. Acute renal failure in malaria: Changing trends. *Indian J Nephrol.* 2002;12:113-7.
10. Kabbalo BG, Khogali MS, Khalifa EH, Khaiii EA, Ei-Hassan AM, Abu-Aisha H. Patterns of «severe acute renal failure» in a referral center in Sudan: Excluding intensive care and major surgery patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;18:220-5.
11. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature.* 2002;415:673-9.
12. Ehrich JH, Eke FU. Malaria-induced renal damage: Facts and myths. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:626-37.
13. Shukla VS, Singh RG, Rathore SS. Outcome of malaria-associated acute kidney injury: A prospective study from a single center. *Ren Fail.* 2013;35:801-5.
14. Tangpukdee N, Elshiekh SB, Pumphatanaprapin W, Krudsood S, Wilairatana P. Factors associated with acute renal failure in falciparum malaria infected patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42:1305-12.
15. Clark IA, Cowden WB. The pathophysiology of falciparum malaria. *Pharmacol Ther.* 2003;99:221-60.
16. Maitland K, Newton CR. Acidosis of severe falciparum malaria: Heading for a shock? *Trends Parasitol.* 2005;21:11-6.
17. Barsoum R. Malarial nephropathies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1588-97.
18. González L, Carmona FJ, Lopera T, Blair S. Características clínico-coepidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por malaria en Medellín. *Acta Méd Col.* 2000;25:63-70.
19. Tobón-Castaño A, Giraldo-Castro C, Blair-Trujillo S. Prognostic value of clinical and parasitological signs for severe malaria in patients from Colombia. Utilidad pronóstica para malaria grave de signos clínicos y parasitológicos en pacientes de Colombia. *Biomédica.* 2012;32:79-94.
20. Kern P, Hemmer CJ, van Damme J, Gruss HJ, Dietrich M. Elevated tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 serum levels as markers for complicated Plasmodium falciparum malaria. *Am J Med.* 1989;87:139-43.
21. John CC, Opika-Opoka R, Byarugaba J, Idro R, Boivin MJ. Low levels of RANTES are associated with mortality in children with cerebral malaria. *J Infect Dis.* 2006;194:837-45.
22. Eiam-Ong S. Current knowledge in falciparum malaria-induced acute renal failure. *J Med Assoc Thai.* 2002;85 Suppl 1:S16-24.
23. Eiam-Ong S, Sitprija V. Falciparum malaria and the kidney: A model of inflammation. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:361-75.
24. Panda SK, Meher LK, Rathod PK. Risk factor for acute renal failure in severe falciparum malaria. *Indian J Nephrol.* 2003;13:55-8.
25. Pati SS, Mishra SK, Mohanty S, Pattnaik JK, Das BS. Influence of renal impairment on plasma concentrations of conjugated bilirubin in cases of Plasmodium falciparum malaria. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97:581-6.
26. O'Donnell A, Weatherall DJ, Taylor AM, Reeder JC, Allen SJ. Muscle cell injury, haemolysis and dark urine in children with falciparum malaria in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:817-25.
27. Liu K, Chertow GM. Acute renal failure. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2008.
28. Blair SG. Complicaciones renales en malaria. *Acta Méd Colomb.* 2004;29:328-36.
29. Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol.* 2005;4:827-40.
30. Prommano O, Chaisri U, Turner GD, Wilairatana P, Ferguson DJ, Viriyavejakul P, et al. A quantitative ultrastructural study of the liver and the spleen in fatal falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;36:1359-70.
31. Rogier C, Imbert P, Tall A, Sokhna C, Spiegel A, Trape JF. Epidemiological and clinical aspects of blackwater fever among African children suffering frequent malaria attacks. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97:193-7.
32. Oumar AA, Poudiougou B, Sylla M, Sall A, Konate S, Togo B, et al. Blackwater fever in children during cerebral malaria: 3 case reports in Bamako. *Arch Pediatr.* 2007;14:993-5.
33. Khan FY, Al-Haddad D. An imported case of P. falciparum malaria presenting as black water fever with acute renal failure. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7:378-80.
34. Day NP, Phu NH, Mai NT, Chau TT, Loc PP, Chuong LV, et al. The pathophysiologic and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria. *Crit Care Med.* 2000;28:1833-40.
35. Jarvis JN, Planche T, Bicanic T, Dzeing-Ella A, Kombila M, Issifou S, et al. Lactic acidosis in Gabonese children with severe malaria is unrelated to dehydration. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1719-25.
36. Hendrickse RG, Gilles HM. The nephrotic syndrome and other renal diseases in children in Western Nigeria. *East Afr Med J.* 1963;40:186-201.
37. Barsoum RS. Tropical parasitic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 3:79-91.
38. Doe JY, Funk M, Mengel M, Doehring E, Ehrich JH. Nephrotic syndrome in African children: Lack of evidence for 'tropical nephrotic syndrome'? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:672-6.
39. Khwaja A. KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:179-84.
40. World Health Organization. *Management of severe malaria. A practical handbook.* 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2012.
41. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2178-87.
42. Naqvi R, Ahmad E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Outcome in severe acute renal failure associated with malaria. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1820-3.
43. Lewington A, Kanagasundaram S. Renal Association Clinical Practice Guidelines on acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2011;118 Suppl 1:c349-90.
44. Tobon-Castaño A, Giraldo-Castro C, Blair S. Prognostic value of clinical and parasitological signs for severe malaria in patients from Colombia. *Biomedica.* 2012;32 Suppl 1:79-94.
45. Ferrando S, Santos F. Protocolos diagnósticos terapéuticos. Asociación Española de Pediatría. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. *Protocolos de Nefrología.* 2.ª ed. 2008 [consultado 20 May 2013]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-nefrologia>
46. Tobón A. Signos de peligro en el paciente con malaria. *Biomédica.* 2009;29:320-9.
47. Bhadade RR, de Souza RA, Harde MJ, Khot A. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute lung injury and ARDS. *J Postgrad Med.* 2011;57:286-90.
48. Poole-Wilson PA. Acidosis and contractility of heart muscle. *Ciba Found Symp.* 1982;87:58-76.
49. Yacoub S, Lang HJ, Shebbe M, Timbwa M, Ohuma E, Tulloh R, et al. Cardiac function and hemodynamics in Kenyan children with severe malaria. *Crit Care Med.* 2010;38:940-5.
50. Ishizaka H, Kuo L. Acidosis-induced coronary arteriolar dilation is mediated by ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle. *Circ Res.* 1996;78:50-7.
51. Irsigler GB, Stafford MJ, Severinghaus JW. Relationship of CSF pH, O₂, and CO₂ responses in metabolic acidosis and alkalosis in humans. *J Appl Physiol.* 1980;48:355-61.
52. Alberti KG, Cuthbert C. The hydrogen ion in normal metabolism: A review. *Ciba Found Symp.* 1982;87:1-19.
53. Olowu WA, Adelusola KA, Adefehinti O, Oyetunji TG. Quartan malaria-associated childhood nephrotic syndrome: Now a rare clinical entity in malaria endemic Nigeria. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:794-801.
54. Hedelius R, Fletcher JJ, Glass 2nd WF, Susanti AI, Maguire JD. Nephrotic syndrome and unrecognized Plasmodium malariae

- infection in a US Navy sailor 14 years after departing Nigeria. *J Travel Med.* 2011;18:288–91.
55. David J, Shanbag P, More V. *Plasmodium vivax* malaria presenting as the nephrotic syndrome in an infant. *Trop Doct.* 2009;39:127–8.
 56. Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium malariae*: Parasite and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:579–92.
 57. Helbok R, Dent W, Nacher M, Lackner P, Treeprasertsuk S, Krudsood S, et al. The use of the multi-organ-dysfunction score to discriminate different levels of severity in severe and complicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:150–4.
 58. Tripathy R, Parida S, Das L, Mishra DP, Tripathy D, Das MC, et al. Clinical manifestations and predictors of severe malaria in Indian children. *Pediatrics.* 2007;120:e454–60.
 59. Tobón A, Piñeros JG, Blair S, Carmona J. Clínica de la malaria complicada debida a *P. falciparum*. Estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo (Colombia). *Iatreia.* 2006;19:339–55.
 60. Echeverri MTA, Álvarez G, Carmona J, Blair S. Clinical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2003;45:29–34.
 61. Kanodia KV, Shah PR, Vanikar AV, Kasat P, Gumber M, Trivedi HL. Malaria induced acute renal failure: A single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21:1088–91.
 62. Krishna Ch V, Rao PV, Das GC, Kumar VS. Acute renal failure in *falciparum* malaria: Clinical characteristics, demonstration of oxidative stress, and prognostication. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23:296–300.
 63. Mishra SK, Mahanta KC, Mohanty S. Malaria associated acute renal failure—experience from Rourkela, eastern India. *J Indian Med Assoc.* 2008;106:640–2, 54.
 64. Vannaphan S, Walters N, Saengnedasawang T, Tangpukdee N, Kham-In P, Klubprasit M, et al. Factors associated with acute renal failure in severe *falciparum* [corrected] malaria patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010;41:1042–7.
 65. Nacher M, Treeprasertsuk S, Singhasivanon P, Silachamroon U, Vannaphan S, Gay F, et al. Association of hepatomegaly and jaundice with acute renal failure but not with cerebral malaria in severe *falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:828–33.
 66. Sharma SK, Manandhar DN, Khanal B, Dhakal S, Kalra S, Das ML, et al. Malarial nephropathy in a tertiary care setup—an observational study. *Nepal Med Coll J.* 2011;13:123–7.
 67. Karoum Ael G, Mohammed BA. Urine analysis in malaria in kassala town, eastern Sudan. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2000;11:208–9.
 68. Campuzano G, Arveláez M. Uroanálisis: más que un examen de rutina. *Med Lab.* 2006;12:511–53.
 69. Nguansangiam S, Day NP, Hien TT, Mai NT, Chaisri U, Riganti M, et al. A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health.* 2007;12:1037–50.
 70. Mishra SK, Dietz K, Mohanty S, Pati SS. Influence of acute renal failure in patients with cerebral malaria - a hospital-based study from India. *Trop Doct.* 2007;37:103–4.
 71. Al-Mendalawi MD. Acute renal failure associated with malaria in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24:1255.
 72. Ajetunmobi WA, Orimadegun AE, Brown BJ, Afolabi NK, Olabiyi FA, Anetor JI, et al. Haemoglobinuria among children with severe malaria attending tertiary care in Ibadan, Nigeria. *Malar J.* 2012;11:336.
 73. Saravu K, Docherla M, Vasudev A, Shastry BA. Thrombocytopenia in *vivax* and *falciparum* malaria: An observational study of 131 patients in Karnataka, India. *Ann Trop Med Parasitol.* 2011;105:593–8.
 74. Planche T, Krishna S. Severe malaria: Metabolic complications. *Curr Mol Med.* 2006;6:141–53.
 75. Sasi P, Burns SP, Waruiru C, English M, Hobson CL, King CG, et al. Metabolic acidosis and other determinants of hemoglobin-oxygen dissociation in severe childhood *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:256–60.
 76. Hendrickse RG, Adeniyi A. Quartan malarial nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 1979;16:64–74.
 77. Bircan Z, Kervancioglu M, Soran M, Gonlusen G, Tuncer I. Two cases of nephrotic syndrome and tertian malaria in south-eastern Anatolia. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:78–9.
 78. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. Geneva, Switzerland 2010.
 79. Colombia. Guía de atención clínica de malaria 2010 (Documento actualizado de versión convenio 256/09). Bogotá: Ministerio de Protección Social; 2010.
 80. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. South East Asian quinine artesunate malaria trial g. artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: A randomised trial. *Lancet.* 2005;366:717–25.
 81. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1647–57.
 82. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6. CD005967.
 83. Hendrickse RG, Adeniyi A, Edington GM, Glasgow EF, White RH, Houba V. Quartan malarial nephrotic syndrome. Collaborative clinicopathological study in Nigerian children. *Lancet.* 1972;1:1143–9.
 84. Anochie I, Eke F. Chronic renal failure in children: a report from Port Harcourt, Nigeria (1985-2000). *Pediatr Nephrol.* 2003;18:692–5.
 85. Hodson E, Willis N, Craig J. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4.