

# Malaria cerebral

## Cerebral malaria

Yuliet Cartagena (1), Carolina Monsalve (1), María Eugenia Toro (2)

### RESUMEN

La malaria sigue siendo un problema de salud pública que afecta especialmente a las regiones tropicales y los países en vía de desarrollo, y Latinoamérica es una región endémica para la enfermedad. A pesar de que se ha demostrado una disminución de los casos de malaria en general, los casos de malaria complicada se mantienen estables. Entre las complicaciones graves de esta infección parasitaria está la malaria cerebral, que si bien se considera infrecuente, está asociada con una mortalidad de hasta el 20%, especialmente en niños, y además produce altas tasas de discapacidad: alrededor del 11% de los niños y el 25% de los adultos que la padecen. De ahí la relevancia de conocerla y hacer la detección temprana de esta complicación. En este escrito se presenta la definición de malaria cerebral y sus mecanismos fisiopatológicos, desde la obstrucción microvascular, la tormenta de citoquinas, hasta la alteración endotelial. Se llama la atención sobre el cuadro de signos y síntomas, la importancia de mantener esta sospecha clínica y la necesidad de considerar los principales diagnósticos diferenciales; se menciona la utilidad de cada una de las ayudas diagnósticas y la limitación por su poca disponibilidad en muchas áreas geográficas. Se deja el mensaje a todo el equipo de salud de estar atentos a detectar oportunamente las complicaciones sistémicas. Se presentan las bases del tratamiento actual y hacia dónde va la investigación en vacunas. Esta revisión es también una invitación a reflexionar sobre el enfoque de esta patología y la necesaria inclusión de otros factores que considerar, como las condiciones culturales, socioeconómicas y de educación que inciden en el comportamiento de la enfermedad en las comunidades afectadas.

**PALABRAS CLAVE:** malaria;parasites; public health; vaccines (DeCS).

### SUMMARY

Malaria continues to be a public health problem that particularly affects the tropical regions and developing countries, whereas Latin America is an endemic region for the disease. Despite the fact that a decrease in malaria cases has been shown, in general, cases of complicated malaria remain stable and within the severe complications of this parasitic infection is cerebral malaria, which, although considered uncommon, is associated with a mortality of up to 20%, especially in children and also produces high disability rates: about 11% of children and 25% of adults who suffer from it. Of hence the relevance of knowing it and making early detection of this complication. We present the definition of cerebral malaria, the pathophysiological mechanisms from the microvascular obstruction, cytokine storm to endothelial alteration. We call the attention to the picture of signs and symptoms, the importance of maintaining this clinical suspicion and the need to consider the main differential diagnoses; we mention the usefulness of each of the diagnostic aids and the limitation due to the limited availability of them in many geographic areas. We leave a message for the entire health team to be attentive to detect timely systemic complications. The bases of the current treatment and where is vaccine research going. This review is also an invitation to reflect on the approach to this pathology and the necessary inclusion of other factors to consider such as cultural conditions, socioeconomic and educational conditions that affect the behavior of the disease in affected communities.

**KEYWORDS** malaria;parasites; public health; vaccines (MeSH).

- (1) Residente del cuarto año de Neurología de la Universidad de Antioquia. Bogotá, Colombia.  
(2) Profesora Asociada de Neurología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Neuróloga INDEC. Bogotá, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

La infección causada por diferentes especies del protozoo del género *Plasmodium*, conocida como malaria, es una enfermedad transmitida por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* que desde hace muchos años se considera un problema de salud pública, especialmente en regiones tropicales, países en vía de desarrollo, y es causante de millones de muertes al año (1); se considera que Latinoamérica es una región endémica para la enfermedad, con altas tasas de mortalidad y morbilidad (2). Existen complicaciones graves de esta infección parasitaria, entre ellas la malaria cerebral, que si bien se considera una complicación infrecuente, es indispensable conocerla, sospecharla, diagnosticarla y tratarla a tiempo, ya que su diagnóstico y manejo oportuno son ejes estratégicos para disminuir la mortalidad y la discapacidad asociadas a esta entidad. Esta revisión pretende recopilar los principales aspectos relacionados con la enfermedad, haciendo énfasis en la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento.

## EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2018 hubo 228 millones de casos de malaria en el mundo y 405 000 muertes como causa de complicaciones relacionadas con la enfermedad. La mayoría de los casos se presentaron en África, seguida de la región sudeste de Asia y la región oriental del Mediterráneo (2). En América se reportaron 138 millones de casos ese mismo año, la mayoría en Brasil, Colombia y Venezuela; otros países que también contribuyen a la alta prevalencia en América son Guyana, Haití y Perú (2,3), con aumento del reporte de casos en los últimos años. La mayoría de los casos se presenta entre los 15 y los 49 años (3), sin embargo, la mayor mortalidad ocurre en niños menores de cinco años; estos representaron aproximadamente el 67% de la mortalidad total en el año 2018 (1). Existen cinco especies del género *Plasmodium*, cuatro de ellas causantes de enfermedad en los humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*. El *P. falciparum* es la especie más predominante en el mundo, representa aproximadamente el 94% de los casos. En América, donde la transmisión de la malaria es hipoendémica e inestable, alrededor de 71% de los casos corresponde a infección por *P. vivax* (4). Cada especie puede generar manifestaciones clínicas diferentes, siendo el *P. falciparum* el que se ha relacionado mayormente con síntomas graves, entre ellos la malaria cerebral (5), sin embargo, se han encontrado casos en los que otras especies, incluyendo *P. vivax*, se relacionaron con complicaciones graves de la malaria (6-8).

La malaria cerebral es una de las diferentes manifestaciones graves de la enfermedad, se estima que alrededor del

1% de los niños infectados por *P. falciparum* desarrollará esta complicación (9,10). Se ha encontrado una mortalidad de hasta el 20% (11) y, adicionalmente, es causante de altas tasas de discapacidad; se ha reportado que cerca del 11% de los niños infectados y recuperados, y hasta el 25% de los adultos presentan secuelas neurológicas como consecuencia de la infección en el sistema nervioso central (SNC) por malaria (5,9). A pesar de que se ha demostrado una disminución de los casos en general, los casos de malaria complicada se mantienen estables.

## DEFINICIÓN

La OMS estableció los criterios para malaria complicada, los cuales fueron revisados por última vez en el año 2014 (5); la presencia de parasitemia asociada con uno o más criterios clínicos o paraclínicos definitorios indica malaria grave (12). El primer criterio clínico es la malaria cerebral, la cual se define como la alteración del estado de conciencia o coma, con escala de coma de Glasgow (ECG) menor de 11 en adultos (aunque algunos autores lo consideran cuando es menor de 9), y en niños con la escala de Blantyre un puntaje menor de 3, útil aun en aquellos que todavía no hablan y no existe ninguna otra causa que explique la alteración de la conciencia (hipoglicemia, meningoencefalitis viral o bacteriana, intoxicaciones, alteraciones metabólicas, enfermedad cerebrovascular, trauma de cráneo) (1,13). Existen definiciones propuestas por diferentes autores en las cuales se plantea la inclusión de otras manifestaciones clínicas como las convulsiones y la retinopatía para realizar el diagnóstico de esta entidad (9). No es infrecuente que los pacientes con malaria desarrollen convulsiones; es necesario diferenciar la alteración de la conciencia por estado postictal, la cual es transitoria, mientras que en la malaria cerebral es una alteración persistente del estado mental (5). En la tabla 1 se presentan los criterios para la definición de la malaria cerebral.

## FISIOPATOLOGÍA

La malaria clínicamente severa es una enfermedad multisistémica que puede afectar de diferentes formas a los

**Tabla 1. Definición de malaria cerebral**

- Detección de formas asexuadas de *P. falciparum* en gota gruesa
- Estado de coma o alteración del estado de conciencia (ECG < 11\* Blantyre < 3\*\*)
- Exclusión de otras causas de encefalopatía

\*En adultos. \*\* En niños.

Fuente: OMS (5).

niños y a los adultos: en los niños hay mayor compromiso del SNC, anemia y acidosis metabólica, mientras que en los adultos se presenta falla orgánica múltiple, incluyendo falla renal, ictericia y síndrome de distrés respiratorio agudo (14).

Hasta el día de hoy no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico por el cual hay afectación cerebral en pacientes con malaria, existen diferentes factores que desempeñan un papel importante en la patogenia: se ha encontrado alteración de capilares cerebrales por obstrucción vascular por el glóbulo rojo parasitado, producción excesiva de citocinas proinflamatorias, trombosis microvascular y alteración endotelial, en lo que influye el estado inmunológico del huésped, los polimorfismos genéticos —tanto del hospedero como del parásito—, el tamaño inicial del inóculo, las coinfecciones, el estado nutricional, la edad, las comorbilidades, la respuesta inmunológica a la infección y la expresión de antígenos relacionados con patógenos (11,15,16).

Hay dos teorías para explicar y resumir los mecanismos fisiopatológicos de la malaria cerebral: la hipótesis mecánica y la hipótesis de la tormenta de citocinas (1).

- Hipótesis mecánica: implica el secuestro intravascular de glóbulos rojos que lleva a congestión vascular, hipoperfusión e hipoxia cerebral localizada. Hay disrupción de la barrera hematoencefálica, edema cerebral y un estado protrombótico (17).
- Hipótesis de la tormenta de citocinas: se ha encontrado inflamación periférica con activación de neutrófilos y aumento en sangre de citoquinas como TNF, IFN $\gamma$  e IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10, las cuales contribuyen al desarrollo de la malaria cerebral. Esta inflamación se ha relacionado con la disfunción endotelial, la activación vascular y el secuestro de glóbulos rojos infectados por *Plasmodium*.

Se ha descrito que el compromiso es diferente en la sustancia blanca y en la sustancia gris: hay abundantes alteraciones vasculares de predominio hemorrágico en la sustancia blanca que no son tan evidentes en la sustancia gris, lo que probablemente se explique por las diferencias en la vasculatura de estas áreas, y esto puede llevar a una unión diferencial del glóbulo rojo infectado por *Plasmodium* y la activación de vías de señalización alternativas en la vasculatura endotelial cerebral en estas regiones. Se cree que la liberación de quimioquinas y citoquinas desde el endotelio inflamado hacia el cerebro, asociado con la apertura de la barrera hematoencefálica que conduce al ingreso de sustancias plasmáticas neurotóxicas y factores de *Plasmodium* que llevan a la activación astrogliar, además del incremento y el ingreso de células inmunes al SNC, provocan daño neurológico implicado en las manifestaciones clínicas y las secuelas relacionadas con la enfermedad (1,6,18).

Parece ser que existen algunas diferencias entre los cambios en el SNC en población pediátrica y en adultos. En los niños se ha encontrado mayor compromiso microvascular y disfunción endotelial, además de mayor inflamación cerebral cuando se evalúan estudios de neuroimagen, lo que si bien está presentes en los adultos, en estos se observa con menor frecuencia (14).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica inicia con síntomas característicos de malaria: usualmente fiebre que dura 1-3 días, malestar general, escalofríos, cefalea y vómito (11,19). Las manifestaciones neurológicas son diferentes de acuerdo con la edad de presentación: en los niños es común el inicio con crisis tónico-clónicas generalizadas, rápida alteración de conciencia y coma que generalmente dura cuatro días; sin embargo, el síndrome clínico es muy variable y la mayoría de los casos se clasifica en tres categorías: la primera, coma con alteraciones fisiológicas marcadas (anemia grave, acidosis metabólica, dificultad respiratoria, shock). La segunda, coma con crisis prolongadas o múltiples, donde la pérdida de la conciencia puede ser causada por un estado posictal prolongado (> 1 hora) o una actividad epiléptica subclínica. La tercera, un síndrome neurológico puro, caracterizado por estado de coma y posturas motoras anormales, lo que pueden complicarse con hipertensión intracraneana y crisis recurrentes (20,21).

Los adultos suelen presentar un cuadro más gradual de confusión, agitación, disminución de la capacidad de respuesta y somnolencia que progresa a estupor y coma (11); las crisis epilépticas son infrecuentes, el coma es más prolongado y comúnmente se asocia con disfunción multiorgánica (12). Un hallazgo común a todas las edades es la retinopatía maligna, la cual es mejor que cualquier otra característica clínica o de laboratorio para diferenciar entre un coma inducido por malaria o por otra causa, puesto que refleja el proceso patológico, incluido el secuestro cerebral de parásitos, y probablemente sea equivalente a las lesiones cerebrales de vasos pequeños (9).

Los déficits neurológicos focales, infrecuentes, son causados por infarto cerebral secundario a trombosis arterial durante la fase aguda; los signos meníngeos suelen estar ausentes y los nervios craneales generalmente no están afectados. Es importante tener en cuenta el compromiso sistémico ya que puede ser causa de complicaciones como la hemorragia intracraneal y por tal razón se deben vigilar manifestaciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el edema pulmonar, la insuficiencia renal aguda, la hipoglucemia, la ictericia, la hemólisis intravascular y la coagulación intravascular diseminada (19).

## DIAGNÓSTICO

Debe considerarse en pacientes con fiebre y alteración del estado de conciencia que hayan estado en áreas endémicas (9), requiere la demostración de la parasitemia asexual por *P. falciparum* por medio de microscopía de frotis en sangre fina y gruesa con tinción de Giemsa, que puede necesitar ser repetida cada 24 horas, hasta por tres series, ya que la parasitemia es cíclica. Este, que sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de malaria, tiene una excelente sensibilidad para la detección de parásitos en densidades tan bajas como 4-20 parásitos/ml de sangre; debe ser realizado por personal experto. Si no se cuenta con la microscopía, existe la opción de pruebas de diagnóstico rápido basadas en antígenos (detectan proteína 2 rica en histidina (HRP2), lactato deshidrogenasa de *Plasmodium* (pLDH) y aldolasa), las cuales dan un resultado cualitativo en 20 minutos (11,19), con una sensibilidad y especificidad del 93-98% para los ensayos dirigidos a HRP2 y pLDH (22).

Es importante tener en cuenta que un paciente con evidencia de parásitos en el frotis de sangre o prueba rápida positiva y coma no es diagnóstico de malaria cerebral, ya que muchos pacientes en regiones endémicas de malaria tienen parasitemia incidental; por lo tanto, es necesario excluir otras causas de encefalopatía. El citoquímico de líquido cefalorraquídeo es normal en pacientes con malaria cerebral, pero es obligatorio para descartar otras etiologías.

En el abordaje inicial deben hacerse estudios sistémicos puesto que muchos pacientes cursan con hipoglucemia, anemia hemolítica, hiponatremia, acidosis láctica, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y pruebas de función hepática anormales (19).

La retinopatía por malaria ha demostrado ser una prueba diagnóstica útil, con más del 90% de sensibilidad y especificidad, por medio de un examen oftalmoscópico indirecto (11); requiere cuatro componentes principales: palidez de la retina, decoloración en los vasos, hemorragias retinianas y edema de papila. Las dos primeras de estas anomalías son específicas de la malaria y no se observan en otras afecciones oculares o sistémicas (9,20).

En las neuroimágenes no hay un hallazgo patognomónico, pero sirven de apoyo y permiten descartar otras causas. La tomografía de cráneo es útil en la determinación de edema cerebral y de infartos establecidos, en tanto que la resonancia nuclear magnética cerebral permite evaluar el daño vascular secundario al proceso inflamatorio, la lesión axonal y los signos de hipertensión intracraneana. Por su parte, el electroencefalograma es de utilidad en pacientes con sospecha de estado epiléptico no convulsivo, que tiene una prevalencia de hasta 25%, principalmente en niños. Y la tomografía de coherencia óptica, útil para el estudio de la retinopatía, permite una evaluación cualitativa y cuanti-

tativa de la cabeza del nervio óptico y el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, pero tiene como limitación sus altos costos (15).

Estudios de nueva generación como tomografía de densitometría para medir el volumen cerebral preciso, junto con la imagen bioluminiscente de última generación y la microscopía intravital, que permite observar respuestas celulares *in vivo*, se usan para entender mejor la fisiopatología, pero no están disponibles para el diagnóstico (15).

Los biomarcadores podrían ser útiles tanto para el diagnóstico como para el pronóstico, hasta el momento se conocen los niveles elevados de proteína II rica en histidina, niveles elevados de osteoprotegerina plasmática y proporciones anormales de proteínas angiopoyteína-1 y 2, los cuales continúan en estudio, y recientemente se usa la proteómica en busca de nuevos marcadores (17).

Puesto que las áreas endémicas no tienen acceso a la mayoría de estas herramientas diagnósticas, es fundamental una alta sospecha y un enfoque sindrómico, además de la exclusión de otras causas y resaltar la importancia de la fundoscopia; existe la necesidad de desarrollar herramientas de menor costo que permitan un diagnóstico temprano y de esta manera mejorar el pronóstico (9).

## TRATAMIENTO

Los pilares del tratamiento incluyen la detección temprana, el uso de antimaláricos y el manejo de las complicaciones. Con respecto al manejo específico, el artesunato IV (derivado hemisintético de artemisinina) es la primera línea de tratamiento, ha mostrado disminución significativa de la mortalidad por malaria grave (35%, y un mejor perfil de seguridad en comparación con la quinina (23), que es el tratamiento alternativo cuando no se cuenta con artesunato o existe alergia (11). En caso de sospecha de resistencia al derivado de artemisinina, la recomendación es dar quinina más artesunato (12). La dosis inicial de artesunato 2,4 mg/kg/dosis IV cada 12 horas el día 1, luego 2,4 mg/kg/día durante 6 días VO (si tolera vía oral), y la quinina una carga de 20 mg/kg en infusión durante 4 horas, y la dosis de mantenimiento 10 mg / kg cada 8-12 horas (19).

A pesar de la potencia de los derivados de la artemisinina, su uso en monoterapia no ha sido suficiente para prevenir la muerte y las secuelas neurológicas en todos los pacientes con malaria severa (24), lo que ha llevado a buscar tratamientos complementarios que modulen la respuesta inflamatoria y que de esta manera mejoren los desenlaces. Entre tales tratamientos se encuentran los esteroides, los cuales, sin embargo, mostraron aumento de efectos adversos y no hubo disminución de la mortalidad (25). Similares resultados se obtuvieron en estudios con inmunoglobulina intravenosa en población pediátrica (26), y también se han estudiado

terapias dirigidas al factor de necrosis tumoral (anti TNF) como los anticuerpos monoclonales, sin encontrar efectividad (27). Otros posibles tratamientos adyuvantes que han mostrado ser seguros, como el sulfato de curdlan, un glucano 1 → 3-β-d sulfatado (28), la pentoxifilina, un inhibidor de fosfodiesterasa, (29), aún no han mostrado ser efectivos en disminuir la mortalidad y las secuelas neurológicas.

De acuerdo con la presentación clínica y teniendo en cuenta el compromiso multiorgánico, los pacientes deben ser manejados con líquidos intravenosos y antipiréticos. Además, resulta importante corregir la hipoglicemia; manejar las crisis convulsivas con benzodiazepinas IV o IM y fármacos antiépilépticos IV en los casos requeridos; corregir la acidosis láctica; hacer transfusión sanguínea en caso de anemia severa; hacer monitoreo neurológico y respiratorio; hacer manejo temprano de la vía aérea con intubación orotraqueal cuando esté indicado; y tomar medidas antiedema cerebral, normonatremia, normocapnia, normotermia, pH normal y SpO<sub>2</sub> > 95%. En caso de hipertensión intracraneana, no está indicado el uso de manitol en adultos, a menos que el paciente curse con hernia cerebral (11,12).

## PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes que sobreviven se recuperan sin secuelas, el 25% presenta secuelas como hemiplejía, síntomas extrapiramidales, ceguera cortical, sordera, ataxia cerebelosa, deterioro de la cognición y el aprendizaje, síntomas psiquiátricos o epilepsia; los menores de cinco años son la población de más riesgo (1). El 25% de los pacientes con malaria cerebral grave mueren durante la fase aguda (7,19).

## PREVENCIÓN

Las vacunas son las más exitosas herramientas de salud pública para la prevención de las infecciones, en el caso de la malaria no se ha logrado una vacuna efectiva. La tasa de adquisición de inmunidad natural varía entre individuos, existen múltiples factores que influyen en la dificultad de lograr una inmunidad adecuada, como lo son el área endémica o no, el clima/estación y los sitios de reproducción. Los estudios realizados incluyen las vacunas dirigidas contra los esporozoítos de la malaria, que pueden disminuir la adquisición de la inmunidad natural y conllevar riesgo de malaria cuando la protección proporcionada por la vacunación disminuye, en lo que se conoce como malaria de rebote, e implica que varias vacunas no sean efectivas. En la actualidad, la investigación se enfoca en el uso de epítopes estructurales para la selección de antígenos y el desarrollo de nuevos vectores, en busca de una vacuna satisfactoria que sea capaz de inducir respuestas tanto humorales como de células T (30).

La malaria cerebral ha sido y sigue siendo un reto para los clínicos e investigadores, el éxito en el tratamiento de los pacientes depende de los avances en ambos campos, pero requiere simultáneamente una intervención decidida para mejorar las condiciones socioeconómicas, de salud y educación de las poblaciones afectadas (31).

## Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

## REFERENCIAS

- Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J.* 2020;19(1):1-12. doi: 10.1186/s12936-020-03336-z.
- Global Malaria Programme: WHO Global. World malaria report 2019. WHO Regional Office for Africa. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
- Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Situación de la malaria en la región de las Américas, 2000-2016. OPS; 2013.
- Chaparro Narváez PEC, Perez ML, Rengifo LM, Padilla J, Herrera S, Herrera MA. Clinical and epidemiological aspects of complicated malaria in Colombia, 2007-2013. *Malar J.* 2016; 15(1):269. doi: 4. 10.1186/s12936-016-1323-5.
- World Health Organization (WHO). WHO severe malaria 2014. *Trop Med Int Heal* 2014;19(Suppl 7-131).
- Idro R, Kakooza-Mwesige A, Asea B, Ssebyala K, Bangirana P, Opoka RO, et al. Cerebral malaria is associated with long-term mental health disorders: A cross sectional survey of a long-term cohort. *Malar J.* 2016;15(1):1-11. doi: 10.1186/s12936-016-1233-6.
- Crawley J, Chu C, Nosten F, Mtove G. Malaria in children. *Lancet.* 2010;375(9724):1468-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60447-3.
- Hermansyah B, Fitri LE, Sardjono TW, Endharti AT, Ari S. Clinical features of severe malaria: Protective effect of mixed plasmodial malaria. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2017;7(1):4-9. doi: 10.1016/j.apjtb.2016.11.001.
- Luzolo AL, Ngoyi DM. Cerebral malaria. *Brain Res Bull.* 2019;145:53-8. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.010.
- Tobón Castaño AL, Piñeros Jiménez J, Blair Trujillo S, Carmona-Fonseca. Clínica de la malaria complicada debida a *P. falciparum*: Estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo (Colombia). *Iatreia.* 2006;19(4):339-55.
- Thakur K, Zunt J. Tropical neuroinfectious diseases. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2015;21(6):1639-61. doi: 10.1212/CON.0000000000000248. PMID: 26633780.

12. Bruneel F. Human cerebral malaria: 2019 mini review. *Rev Neurol*. 2019;175(7-8):445-50. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.008.
13. Taylor TE, Molyneux ME. The pathogenesis of pediatric cerebral malaria: eye exams, autopsies, and neuroimaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1342(1):44-52. doi: 10.1111/nyas.12690.
14. Wassmer SC, Taylor TE, Rathod PK, Mishra SK, Mohanty S, Arevalo-Herrera M, Duraisingh MT, Smith JD. Investigating the pathogenesis of severe malaria: a multidisciplinary and cross-geographical approach. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(3 Suppl):42-56. doi: 10.4269/ajtmh.14-0841.
15. Sahu PK, Satpathi S, Behera PK, Mishra SK, Mohanty S, Wassmer SC. Pathogenesis of cerebral malaria: new diagnostic tools, biomarkers, and therapeutic approaches. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:75. doi: 10.3389/fcimb.2015.00075.
16. Ghazanfari N, Mueller SN, Heath WR. Cerebral malaria in mouse and man. *Front Immunol*. 2018;9:2016. doi: 10.3389/fimmu.2018.02016.
17. Storm J, Craig AG. Pathogenesis of cerebral malaria--inflammation and cytoadherence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:100. doi: 10.3389/fcimb.2014.00100.
18. Hora R, Kapoor P, Thind KK, Mishra PC. Cerebral malaria--clinical manifestations and pathogenesis. *Metab Brain Dis*. 2016;31(2):225-37. doi: 10.1007/s11011-015-9787-5.
19. Román GC. The neurology of parasitic diseases and malaria. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2011;17(1):113-33. doi: 10.1212/01.CON.0000394678.13115.ad.
20. MacCormick IJ, Beare NA, Taylor TE, Barrera V, White VA, Hiscott P, Molyneux ME, Dhillon B, Harding SP. Cerebral malaria in children: using the retina to study the brain. *Brain*. 2014;137(Pt 8):2119-42. doi: 10.1093/brain/awu001.
21. Carmona-Fonseca J, Lucía Sánchez Y, Yasnot MF. Malaria por *Plasmodium vivax* o *P. falciparum* en hospital de tercer nivel en la región más endémica de Colombia TT - Malaria due to *Plasmodium vivax* or *P. falciparum* in a tertiary hospital in the most endemic region of Colombia. *Acta Médica Colomb*. 2015;40(4):294-304.
22. Abba K, Kirkham AJ, Olliaro PL, Deeks JJ, Donegan S, Garner P, Takwoingi Y. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or *Plasmodium vivax* malaria in endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD011431. doi: 10.1002/14651858.CD011431.
23. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) Group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9487):717-25. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67176-0.
24. Varo R, Crowley VM, Siteo A, Madrid L, Serghides L, Kain KC, Bassat Q. Adjunctive therapy for severe malaria: a review and critical appraisal. *Malar J*. 2018;17(1):47. doi: 10.1186/s12936-018-2195-7.
25. Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1999(2):CD000972. doi: 10.1002/14651858.CD000972.
26. Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Borgstein A, Goldring JD, Hommel M. Intravenous immunoglobulin in the treatment of paediatric cerebral malaria. *Clin Exp Immunol*. 1992;90(3):357-62. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05851.x.
27. van Hensbroek MB, Palmer A, Onyiorah E, Schneider G, Jaffar S, Dolan G, et al. The effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor on survival from childhood cerebral malaria. *J Infect Dis*. 1996;174(5):1091-7. doi: 10.1093/infdis/174.5.1091.
28. Havlik I, Looareesuwan S, Vannaphan S, Wilairatana P, Krudsood S, Thuma PE, et al. Curdlan sulphate in human severe/cerebral *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99(5):333-40. doi: 10.1016/j.trstmh.2004.05.005.
29. Das BK, Mishra S, Padhi PK, Manish R, Tripathy R, Sahoo PK, Ravindran B. Pentoxifylline adjunct improves prognosis of human cerebral malaria in adults. *Trop Med Int Health*. 2003;8(8):680-4. doi: 10.1046/j.1365-3156.2003.01087.x.
30. Palacpac NMQ, Horii T. Malaria vaccines: facing unknowns. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-296. doi: 10.12688/f1000research.22143.1.
31. Zapata Zapata CH, Blair Trujillo S. Malaria cerebral. *Iatreia [Internet]*. 2003;16(3): 202-16. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/4003>.