

Presentación de casos

Síndrome de dificultad respiratoria aguda en o crtk por Plasmodium vivax

Octavio Martínez

Se presentan dos casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda que cumplieron con la definición de Murray para su diagnóstico, secundarios a malaria por *Plasmodium vivax*. Aunque más frecuente, es raro el compromiso pulmonar en malaria por *P. vivax* y su severidad depende de la interrelación del parásito con la inmunidad del hospedero. La injuria pulmonar forma parte de un síndrome de disfunción orgánica múltiple, mediado por citoquinas inflamatorias como respuesta de la inmunidad celular a la infección por el parásito. El neutrófilo es el efector final de la injuria sistémica, mediante la generación de radicales libres de oxígeno y la liberación de proteasas. El endotelio vascular pierde su función de barrera, se hace protrombótico y facilita la adherencia y posterior paso de neutrófilos hacia los tejidos. El edema pulmonar de la malaria es por aumento de la permeabilidad, secundario a disfunción endotelial, y coexiste con otras alteraciones orgánicas.

Introducción

En tres a 10% de los pacientes con malaria por *P. falciparum* y en casos excepcionales de malaria por *P. vivax*, se desarrollan signos pulmonares que van desde la tos seca hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fatal (1).

El inicio de las complicaciones pulmonares es abrupto y puede preceder o aun desarrollarse en presencia de terapia antimalárica apropiada. Hay complicaciones de curso benigno, que no son informadas, como efusiones pleurales aisladas, edema intersticial y consolidaciones lobares. En la insuficiencia pulmonar progresiva, la queja inicial es la tos asociada a opresión torácica; inicialmente los hallazgos del examen físico son inespecíficos, pero en pocas horas la tos se hace severa, algunos pacientes presentan esputo sanguinolento, copioso, espumoso, con disnea progresiva y cianosis. En este estado, la radiografía de tórax muestra infiltrado alveolar bilateral (1).

Se presentan dos casos de SDRA secundaria con malaria por *P. vivax*.

Presentación de los casos

Paciente 1

Mujer de raza negra, natural de Condoto (Chocó), de donde ha-

bía regresado a Bogotá, su residencia habitual, quince días antes del ingreso a la unidad de cuidados intensivos del Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Consultó por cuadro de ocho días de evolución, consistente en escalofrío y fiebre no cuantificada, con posterior aparición de tos seca y dificultad respiratoria, que cursó con aumento del perímetro abdominal y edema de miembros inferiores. Al examen físico, frecuencia cardíaca 120 por minuto, frecuencia respiratoria 40 por minuto, temperatura 39.7°C, tensión arterial 120/70 mmHg; conjuntivas pálidas con leve tinte icterico escleral y escasos estertores crepitantes en base pulmonar derecha. La ecografía abdominal reveló esplenomegalia de 13 cm con ecoestructura normal. La radiografía de tórax evidenció signos de edema pulmonar y la ecografía torácica mostró derrame pleural bilateral. Los exámenes paraclínicos revelaron hematocrito 0.21, recuento leucocitario $8.5 \times 10^9/L$ con 0.67 de neutrófilos y 0.33 de linfocitos; velocidad de sedimentación globular de 59 mm/h; glicemia 5.5 mmol/L (100 mg/dL); nitrógeno ureico de 1.8

Dr. Octavio Martínez Betancur: Profesor Asistente, Unidad de Hematología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

SDRA por *Plasmodium vivax*

mmol/L (5 mg/dL); creatinina 53 $\mu\text{mol/L}$ (0.6 $\mu\text{g/dL}$); bilirrubina total 49 $\mu\text{mol/L}$ (2.9 $\mu\text{g/dL}$), bilirrubina directa 15 $\mu\text{mol/L}$ (0.9 mg/dL); aspartato aminotransferasa 0.88 $\mu\text{kat/L}$ (53 U/L); alanina aminotransferasa 0.53 $\mu\text{kat/L}$ (32 U/L). Hemoparásitos positivos para *Plasmodium vivax*. Se inició tratamiento antimalárico con cloroquina y pirimetamina y se instauró asistencia ventilatoria mecánica, tras intubación oro traqueal. Ante la falta de mejoría se inició tratamiento empírico con sulfato de quinina intravenoso considerando la posibilidad de *Plasmodium falciparum* no visto en el análisis de hemoparásitos. La paciente cursó con mayor distensión abdominal, acentuación del dolor en hipocondrio derecho, planteándose el diagnóstico de sepsis por *Salmonella* o bien absceso hepático se iniciaron ampicilina y metronidazol.

La evolución de gases sanguíneos mostró un empeoramiento de la capacidad de oxigenación pulmonar con una relación $\text{paO}_2/\text{fiO}_2$ de ingreso de 253, evolucionando a 123 y 79.6 en las últimas mediciones, correspondientes con cálculos de cortocircuito intrapulmonar de 0.07, 0.33 y 0.37. No se presentó deterioro de la capacidad ventilatoria pulmonar. El monitoreo hemodinámico no invasivo fue realizado mediante impedanciometría, y mostró patrones de elevadas resistencias sistémicas, con índices adecuados de contractilidad cardíaca. El índice de injuria pulmonar de Murray (2) siempre fue mayor de 2.5. El cuadro pulmonar llevó a hipoxemia refractaria y se inestabilizó hemodinámica-

mente. Súbitamente presentó pérdida de conciencia, hipotonía, hiporreflexia y coma profundo; y posteriormente paro cardiorrespiratorio y muere. Los familiares no autorizaron la necropsia.

Paciente 2

Mujer de 30 años de edad natural y procedente de Bogotá. Con cuadro febril de siete días de evolución, acompañado de cefalea, dolor osteomuscular generalizado, y en los últimos tres días tos de tipo irritativo, con historia de haber viajado a Buenaventura quince días antes de la consulta inicial. Hemoparásitos positivos para *Plasmodium vivax*, recibiendo tratamiento completo ambulatorio en la Cruz Roja en Bogotá, sin mejoría, por lo cual consultó al Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Al examen físico se encontró febril, deshidratada con dolor a la palpación de hipocondrio derecho. Evolucionó hacia la hipotensión y taquicardia, persistiendo febril, con dolor torácico y tos húmeda con expectoración hemoptóica. Al segundo día de hospitalización, acusó disnea de reposo, se tornó cianótica, con estertores crepitantes en tercio inferior del hemitórax derecho. La radiografía de tórax evidenció infiltrado alveolar bilateral difuso, sin cardiomegalia; compatible con edema pulmonar no cardiogénico. Al día siguiente se inició asistencia ventilatoria mecánica y estudio de etiología infecciosa del cuadro pulmonar. Se tomó biopsia pulmonar mediante minitoracotomía izquierda. Se inició soporte hemodinámico con adrenérgicos mediante monitoria con catéter de Swan-Ganz. Índice de injuria pulmonar

de Murray de 2.6, que aumentó a cuatro al evaluarlo 24 horas después. Examen ginecológico normal. Se solicitaron serología para lues y para VIH-1, las cuales fueron informadas no reactiva y negativa, respectivamente. Se solicitó coloración para descartar *Pneumocystis carinii* en muestra de cepillado bronquial protegido mediante fibrobroncoscopia. Controles diarios de gota gruesa, negativos para hemoparásitos. Cursó con deterioro ventilatorio progresivo, con marcada desaturación de oxígeno arterial; apareció ictericia a expensas de la bilirrubina indirecta con aumento de la fosfatasa alcalina sérica y acentuación del dolor en hipocondrio derecho. Se practicó laparotomía de precisión, con impresión clínica de colecistitis-colecistitis y se encontró hepatoesplenomegalia, sin signos de colecistitis. La biopsia pulmonar informó daño alveolar difuso, con cultivo negativo para gérmenes comunes. Su evolución continuó siendo hacia el deterioro hemodinámico y ventilatorio, y falleció.

Con apoyo adrenérgico, el perfil hemodinámico mostró persistentemente resistencias sistémicas disminuidas, con bajas presiones de llenado ventricular y bajos índices sistólicos, sumadas a altas resistencias pulmonares, perfil que recuerda el observado en la sepsis. La capacidad de oxigenación pulmonar, determinada mediante el cálculo del cortocircuito intrapulmonar, estuvo persistentemente por encima de 0.36. La distensibilidad pulmonar estática, siempre baja, disminuyó aún más antes de la muerte, desde 14 ml/cm H_2O hasta un nivel de 7 ml/cm H_2O . Los índices de consumo sisté-

mico de oxígeno, estuvieron siempre por debajo de 150 ml/(m².mto), con tasas de extracción sistémica de oxígeno nunca superiores a 0.25, sin evidencia de acidosis sistémica.

Discusión

La injuria pulmonar aguda (IPA) se refiere a injuria funcional en la capacidad de intercambio gaseoso, que se representa patológicamente por daño alveolar difuso (3, 4). Los criterios para definir la IPA han venido cambiando desde su descripción original, trascendiendo los propuestos por Murray y col, por ampliar la clasificación para incluir formas menos severas que el SDRA y por especificar la función de órganos distintos del pulmón (2, 5). La Conferencia de Consenso Europeo-Americana sobre SDRA, queriendo saldar controversias en cuanto a definiciones de SDRA e IPA, establece un punto de corte de menos de 200 para considerar la relación paO_2/fiO_2 criterio diagnóstico de SDRA, siempre que se excluyan otros procesos no relacionados con SDRA, excluye al PEEP como criterio para una definición de SDRA y obliga la medición de la presión de oclusión de la arteria pulmonar inferior o igual a 18 mmHg (6). Cuando se comparan ambas definiciones con el fin de determinar qué población de pacientes identifica cada una, los resultados muestran que ambas definiciones identifican una población similar, siempre que sean aplicadas a pacientes con factores de riesgo para SDRA claramente definidos (7).

Independientemente de su definición, hay que entender el SDRA como una disfunción de

múltiples órganos, en la que el compromiso pulmonar es la manifestación más tempranamente reconocida. Los mismos mecanismos que contribuyen al desarrollo de la lesión capilar pulmonar pueden operar en otros órganos, aunque con menores consecuencias (8-10).

Uno de los mecanismos patofisiológicos del SDRA es la injuria directa al pulmón. Sin embargo, el mecanismo patofisiológico más común es a través de la llamada inflamación sistémica maligna, esto es, la inflamación que se escapa de sus controles locales y en vez de servir para controlar la injuria local, causa mayores lesiones orgánicas. Cualquier condición que se asocie con este tipo de inflamación sistémica o intravasacular, puede presentarse con SDRA y otras disfunciones orgánicas (11-13).

La malaria debe ser entendida como una inflamación sistémica y los cambios observados en ella, como los efectos de mediadores inflamatorios circulantes. Gran parte de la patología asociada con malaria parece resultar de las respuestas inmunes del hospedero, particularmente de las mediadas por células contra antígenos del parásito (14, 15).

En la infección natural por *Plasmodium*, las células T-CD8⁺ activadas podrían representar la verdadera barrera inmunológica tras la introducción de esporozoítos por la picadura del insecto *Anopheles* infectado. Los linfocitos T activados por antígenos del *Plasmodium*, sintetizan gamma-interferón (γ -INF), factores quimiotácticos de macrófagos, interleuquinas (Ilg-3) y 2, citoquinas que promueven el reclutamiento y activa-

ción de células efectoras capaces de destruir al parásito, tales como macrófagos, células asesinas naturales y neutrófilos (16). La malaria, en los estados agudos, induce acumulación de macrófagos en los capilares alveolares, los cuales se adhieren a los endotelios, manteniendo su influjo continuo con la progresión de la infección. Los macrófagos activados liberan factores, tales como radicales libres de oxígeno, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y factor de necrosis sérico, que median la destrucción intraeritrocitaria del parásito (16-18). Niveles elevados de FNT- α , interleuquina 6 y γ -INF se pueden detectar en la mayoría de los pacientes con malaria por *P. falciparum* antes del tratamiento y únicamente en algunos pacientes con malaria por *P. vivax*, correlacionándose el daño orgánico con los altos valores observados (19,20). Los pacientes con malaria complicada tienen niveles séricos de FNT- α mayores que aquellos con malaria no complicada, y estos valores disminuyen durante la terapia antiparasitaria (21).

Tras la liberación de FNT- α en la infección por *Plasmodium*, se sucede un secuestro de neutrófilos en los pulmones, con aumento de su adherencia a las células endoteliales (22). La interacción endotelio-leucocito es la vía común de injuria microvascular y tisular (23-26). En la infección aguda por *Plasmodium*, la célula endotelial sobreexpresa moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), cambiando su fenotipo no inflamatorio a proinflamatorio al promover la adherencia de neutrófilos por interacción con integrinas

leucocitarias CD11/CD18. Una segunda vía de adhesión está mediada por moléculas de adhesión de la familia de las selectinas. La selectina L es expresada sobre la membrana plasmática de los neutrófilos y media la interacción inicial con las células endoteliales; la selectina E no es expresada constitucionalmente por la célula endotelial pero es sobreexpresada por el FNT- α y la Ilq-1; la selectina P está almacenada en los cuerpos de Weibel-Paladae dentro del citoplasma endotelial y puede ser sobreexpresada por acción de la trombina y los oxidantes. La unión de los neutrófilos a la célula endotelial mediada por selectinas, precede su salida de los vasos sanguíneos (27, 28). La activación de neutrófilos y la generación de productos metabólicos de oxígeno pueden contribuir a la injuria pulmonar en el paludismo; los metabolitos reactivos del oxígeno pueden funcionar sinérgicamente con proteasas derivadas de neutrófilos y causar disrupción de las células endoteliales y aumentar la permeabilidad capilar pulmonar (29, 30).

Además de adquirir un fenotipo proinflamatorio, por acción del FNT- α y la Ilq-1 la célula endotelial se torna protrombótica y la monocapa endotelial pierde su función de barrera permitiendo el paso de factores plasmáticos y células sanguíneas. Disminuye la actividad de la trombomodulina que conduce a disminución de la actividad de la proteína C y por tanto no se degradan los factores Va y VIIIa de la coagulación, ni se contrarresta la acción del inhibidor-1 del activador del plasminógeno;

además, aumenta la expresión del factor III de la coagulación asociado al endotelio y la liberación del factor de von Willebrand (31-34). Tempranamente en el curso del SDRA, la oclusión trombótica vascular pulmonar es responsable del aumento de presión en la arteria pulmonar, junto con la vasoconstricción y el edema intersticial. En pulmones examinados *postmortem*, las lesiones vasculares más consistentes del SDRA son microémbolos, presentes en el 95% de los casos (35).

Junto a las respuestas celular e inflamatoria en el paludismo, está la activación de la coagulación que ocurre aún en malaria no complicada y tiene potencial papel en el desarrollo del SDRA. Las plaquetas de los pacientes infectados muestran mayor agregabilidad a bajas concentraciones de ADP (36). Por infección parasitaria, en la membrana de los eritrocitos, los fosfolípidos cargados negativamente (fosfatidilserina) que normalmente se encuentran en la zona interna de la capa lipídica, pasan a la externa y esto puede activar el sistema de contacto de la coagulación, el sistema del complemento y los neutrófilos (37, 38). Disminuyen los inhibidores de trombina, antitrombina III y alfa 2-macroglobulina, por aumento de su consumo, instaurándose un verdadero cuadro de coagulación intravascular diseminada (39). La trombina generada induce quimiotaxis y agregación de neutrófilos, actuando como un amplificador de la generación por los neutrófilos de radicales reactivos de oxígeno con el consecuente daño tisular. La trombina produce efectos directos sobre el endotelio vascular

pulmonar; altera la forma de la célula endotelial y desarregla la estructura de microfilamentos de actina, aumentando la permeabilidad endotelial. Los pacientes con SDRA muestran depósitos de fibrina alveolar, como resultado de la disrupción de la membrana alveolocapilar que permite el paso de proteínas de la coagulación hacia el alvéolo (40). El edema pulmonar de la malaria es un ejemplo de edema por aumento de permeabilidad, secundario a disfunción endotelial, que coexiste con otras disfunciones orgánicas. En la malaria complicada con edema pulmonar, ocurre daño microvascular. Las células endoteliales muestran marcado edema citoplasmático, dilatación del retículo endoplásmico rugoso y edema mitocondrial. Los macrófagos que contienen pigmento malárico fagocitado llenan la luz capilar e infiltran el intersticio. También pueden verse glóbulos rojos parasitados llenando la luz capilar (41, 42). La evolución de estos eventos parece estar modulada por las respuestas del hospedero (15). El cuadro clínico es el reflejo del juego entre antígenos del parásito, sistema inmune del hospedero y patología, lo que condiciona la variabilidad de disregulación inflamatoria que puede producirse en unas infecciones mas no en otras.

Summary

We report two cases of acute respiratory difficulty caused by *Plasmodium vivax* and according to Murray definition. This syndrome is certainly more common when infection is due to *P. falciparum*, but not rare when due to *P. vivax*. The pulmonary injury is part of a multisystemic

organic dysfunction mediated by cytokines which respond through cellular mechanisms against the parasite. The neutrophil is the main cell in the generation of free radicals and freeing proteases. The endothelium loses its barrier capacity, it facilitates formation of thrombi and adherence of neutrophils which escape to other organs and tissues. Pulmonary edema occurs by an increase in permeability at the same time that other targets are affected similarly.

Referencias

1. **Patel VD, Khan MB.** Pulmonary complications of malaria. *Sem Respir Med.* 1991; **12**: 8-17.
2. **Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR.** An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**: 720-723.
3. **Kollef MH, Schuster DP.** The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995; **332**: 27-37.
4. **Schuster DP.** What is acute lung injury? What is ARDS? *Chest* 1995; **107**: 1721-1726.
5. **Matthay MA.** The adult respiratory distress syndrome. Definition and prognosis. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 575-580.
6. **Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al.** The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**: 818-824.
7. **Moss M, Goodman PL, Heinig M, et al.** Establishing the relative accuracy of the three new definitions of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1995; **23**: 1629-1637.
8. **Dorinsky PM, Gadek JE.** Multiple organ failure. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 581-591.
9. **Knaus WA, Sun X, Hakim RB, Wagner DP.** Evaluation of definitions for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **150**: 311-317.
10. **Hanley ME, Repine JE.** Pathogenetic aspects of the adult respiratory distress syndrome. *Sem Respir Crit Care Med* 1994; **15**: 260-270.
11. **Pinsky MR.** Multiple systems organ failure: malignant intravascular inflammation. *Crit Care Clin* 1989; **5**: 195-198.
12. **Pinsky MR, Matuschak GM.** Multiple systems organ failure: failure of hosts defense homeostasis. *Crit Care Clin* 1989; **5**: 199-220.
13. **Hudson LD.** Epidemiology of the adult respiratory distress syndrome. *Sem Respir Crit Care Med* 1994; **15**: 254-259.
14. **Clark IA, Chaudhri.** Relationships between inflammation and immunopathology of malaria. In: Stevenson MM. ed. *Malaria: host responses to Infection*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc 1989:127-146.
15. **Stevenson MM.** Genetic control of host Resistance to Malaria. In: Stevenson MM ed. *Malaria: Host Responses to Infection*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc 1989; 147-161.
16. **Melancon-Kaplan J, Weidanz WP.** Role of cell-mediated immunity in Resistance to Malaria. In: Stevenson MM ed. *Malaria: host responses to infection*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc 1989: 37-63.
17. **Leclere Y, Verreault J, Bisson G.** Diffuse lung uptake of Technetium-99m sulfur colloid in malaria. *J Nucl Med* 1988; **29**: 117-119.
18. **Rodrigues MM, Dutra AP, Yoshida N.** Cellular immune response of humans to circumsporozoite protein of *Plasmodium vivax*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991; **86**: 153-158.
19. **Kern P, Hemmer CJ, Vandamme J, Grass 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**: 139-143.
20. **Mendis KN, Carter R.** The role of cytokines in *Plasmodium vivax* malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; **87**(supl): 51-55.
21. **Hemmer CJ, Kern P, Holst FGE, et al.** Activation of the host response in human *Plasmodium falciparum* Malaria: Relation of parasitemia to tumor necrosis factor/cachectin, thrombin-antithrombin III, and protein C levels. *Am J Med* 1991; **91**: 37-44.
22. **Clark IA, Cowden WB, Butcher GA, Hunt NH.** Possible roles of tumor necrosis factor in the pathology of malaria. *Am J Pathol* 1987; **129**: 192-199
23. **Shen H, Clauss M, Ryan J, et al.** Characterization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor receptors on 129: 192-199. Mononuclear phagocytes. *Blood* 1993; **81**: 2767-2773.
24. **Springer TA.** Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; **346**: 425-434.
25. **Hynes RO.** Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; **62**: 11-25.
26. **Smyth SS, Joneckis CC, Parise LV.** Regulation of vascular integrins. *Blood* 1993; **81**: 2827-2843.
27. **Wortel CH, Doerschuk CM.** Neutrophils and neutrophil-endothelial cell adhesion in adult respiratory distress syndrome. *New Horizons* 1993; **1**: 631-637.
28. **Jakobsen PH, Morris-Jones S, Ronn A, et al.** Increased plasma concentrations of sICAM-1, sVCAM-1 and s-ELAM-1 in patients with *Plasmodium falciparum* or *P. Vivax* malaria and association with disease severity. *Immunology* 1994; **83**: 665-669.
29. **Fantone JC, Ward PA.** Polymorphonuclear leukocyte-mediated cell and tissue injury: oxygen metabolites and their relations to human disease. *Human Pathol* 1985; **16**: 973-978.
30. **Rinaldo JE, Christman JW.** Mechanisms and mediators of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 621-632.
31. **Nawroth PP, Stern DM.** Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986; **163**: 740-745.
32. **Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, et al.** Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in culture human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; **83**: 4533-4537.
33. **Bauer KA, Ten Cate H, Barzegar S, et al.** Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. *Blood* 1989; **74**: 165-172.
34. **Dinarello CA.** Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; **77**: 1627-1652.
35. **Tomashefski JF.** Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; **11**: 593-619.
36. **Inyang AL, Sodeinde O, Okpako T, Essien EM.** Platelet reactions after interactions with cultured *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *Br J Haematol* 1987; **66**: 375-378.
37. **Udeinya IJ, Miller LH.** *Plasmodium falciparum*: Effect of infected erythrocytes on clotting time of plasma. *Am J Trop Med Hyg* 1987; **37**: 246-249.
38. **Clemens R, Pramoolsinsap, Lorenz R, et al.** Activation of the coagulation cascade in severe *Falciparum* malaria through the intrinsic pathway. *Br J Haematol* 1994; **87**: 100-105.
39. **Pukrittayakamee S, White NJ, Clemens R, et al.** Activation of the coagulation cascade in falciparum malaria. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1989; **83**: 762-766.
40. **Hasegawa N, Husari AW, Hart WT, et al.** Role of the coagulation system in ARDS. *Chest* 1994; **105**: 268-277.
41. **Cosgriff TM.** Pulmonary edema in falciparum malaria. Slaying the dragon of volume overload. *Chest* 1990; **98**: 10-12.
42. **White NJ.** The pathophysiology of malaria. *Parasitology* 1992; **31**: 83-173.