

Guía de atención de la malaria

*Ministerio de la Protección Social
Programa de Apoyo a la Reforma de Salud
Universidad Nacional de Colombia
Instituto de Investigaciones Públicas*

Jefferson Buendía
Revisor

Claudia Sánchez
Revisora

Carlos Agudelo Calderón
Director del Proyecto

Rodrigo Pardo
Coordinador

Hernando Gaitán
Coordinador

Pío Iván Gómez
Coordinador

Análida Pinilla Roa
Coordinadora

Juan Carlos Bustos
Coordinador

Claudia Liliana Sánchez
Asistente de Investigación

Francy Pineda
Asistente de Investigación

Lista de participantes en la socialización

Ministerio de la Protección Social

Martha Velandia

Julio Padilla

Jesús Alberto Chacón

Instituto Nacional de Salud

Angélica Ospina

Rubén Santiago Nicholls

Liliana Jazmín Cortés

Pilar Zambrano

Néstor Vera

Helena Brochero

Organización Panamericana de la Salud

José Pablo Escobar

Martha Idalí Saboya

Universidad Nacional

Pablo Lorenzana

Jefersson Buendía

Claudia Sánchez

1. Introducción

La malaria es un grave problema de salud pública en el contexto mundial, la Organización Mundial de la Salud estima que, por lo menos, 1,1 millones de personas muere por causa de esta enfermedad [1, 2]. En Colombia, es una enfermedad endémica en gran parte del país, cuyos casos localizan en zonas por debajo de los 1.600 metros sobre el nivel del mar. Se estima que más de 25 millones de personas habitan en estas zonas favorables para la generación y transmisión de la enfermedad.

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Éstas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma



periódica, como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

2. Metodología

Se elaboró una estrategia participativa que incluyó la realización de búsquedas sistemáticas, analizando su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado. Para la construcción de la Guía se consultaron las siguientes fuentes electrónicas de información biomédica: MEDLINE® (desde su aparición hasta noviembre de 2005), LILACS® (desde su aparición hasta noviembre de 2005), el COCHRANE Controlled Trials Register (CCTR, Número 1, 2000). Asimismo, la búsqueda se complementó con una búsqueda manual en artículos de revisión recuperados de revisiones sistemáticas, narrativas, consensos de OPS e INS. Para minimizar los sesgos de publicación, se adelantaron averiguaciones con autoridades académicas en busca de información no publicada. Se realizó un análisis cualitativo de la información ponderado por la calidad metodológica, tanto de las fuentes primarias como del soporte bibliográfico de revisiones y consensos para elaborar las conclusiones. Para esta actualización se utilizó la metodología de clasificación de la evidencia en niveles de evidencia y grados de recomendación utilizada por la Universidad de Oxford [7].

Tabla 1. Grados de recomendación y niveles de evidencia

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados ¹ (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/ ECA* individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte/casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos

* ECA: Ensayo clínico y aleatorizado.

A lo largo del documento se citará la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y luego el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia 1: (A1).

3. Justificación

La malaria constituye un problema de salud pública, cuya vigilancia, prevención y control revisten especial interés en el ámbito sanitario, siendo una responsabilidad de todos los actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Al igual que otros países del continente afectados por esta enfermedad, Colombia se ha unido a la iniciativa de hacer retroceder el paludismo [3] cuyo compromiso es el de reducir a la mitad la carga del paludismo [4].

La revisión y actualización de la Guía elaborada en el año 1998 es un proceso que ha sido adelantado por parte del Ministerio de la Protección Social y la Universidad Nacional de Colombia, con la consulta a expertos de trayectoria en la materia. La metodología de actualización se basó en el análisis de la evidencia publicada y en el consenso técnico de los participantes.

4. Epidemiología

4.1. Situación de la malaria en Colombia - 2004

Durante el año 2004, se registraron en el SIVIGILA 123.177 casos de malaria (**figura 1**), de los cuales el 62,94% (77.539) de los casos fueron por *Plasmodium vivax*, 35,19% (43.354) por *Plasmodium falciparum* y 1,85% (2.284) por parasitosis mixta [5]

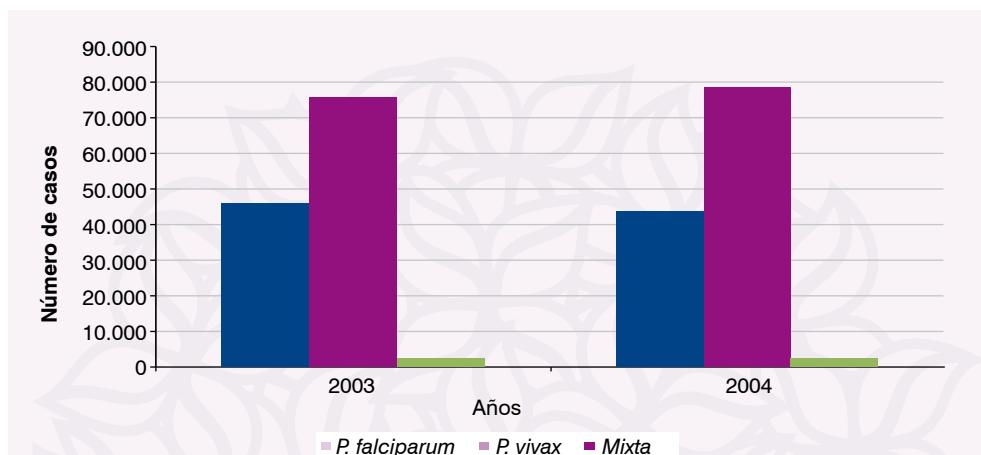


Figura 1. Comportamiento de la malaria por especie parasitaria en Colombia 2003-2004. Fuente: SIVIGILA, Instituto Nacional de Salud, 2004.

4.2. Comportamiento de la malaria por regiones

El país se encuentra dividido en cinco grandes regiones y cada una de ellas está compuesta por departamentos. Teniendo en cuenta estas regiones, se puede analizar el comportamiento de la malaria y la incidencia de ésta con patrones culturales, sociales, demográficos, económicos y ambientales que hacen susceptible la transmisión y el riesgo de la enfermedad (**figura 2**) [5].

La distribución porcentual de la malaria en las diferentes regiones del país es la siguiente: la región Amazónica aportó 0,98% (1.219) de los casos, la región Orinoquía 19,31% (23.794), la región Centro-Oriente 1,14% (1.415), la región Occidental-Pacífico 47,42% (58.417) y la región atlántica 31,12% (38.336) de los casos en 2004.

Al observar las diferencias con respecto a cada especie parasitaria (2003 y 2004), se presentó un incremento en 2.325 casos por *P. vivax*, y se redujo el número de casos por *P. falciparum* en 2.090 y parasitosis mixta en 162. Al analizar lo anterior, para el año 2004 se aumentó el número de casos de malaria en 73. En la **figura 3** se relacionan los departamentos que han aportado un mayor número de casos de malaria por especie parasitaria en Colombia, durante el año 2004 y con respecto al año 2003 (Mapa epidemiológico según niveles de riesgo) [6].

4.3. Mortalidad por malaria

Se ha podido determinar que en el año 2004 se registraron por parte del SIVIGILA, alrededor de 25 muertes por malaria, donde los municipios que más muertes aportaron por esta causa fueron: Quibdó (Chocó) con cinco, Tumaco (Nariño) con seis y Buenaventura (Valle) con dos, el resto de municipios aportaron un caso respectivamente [5].

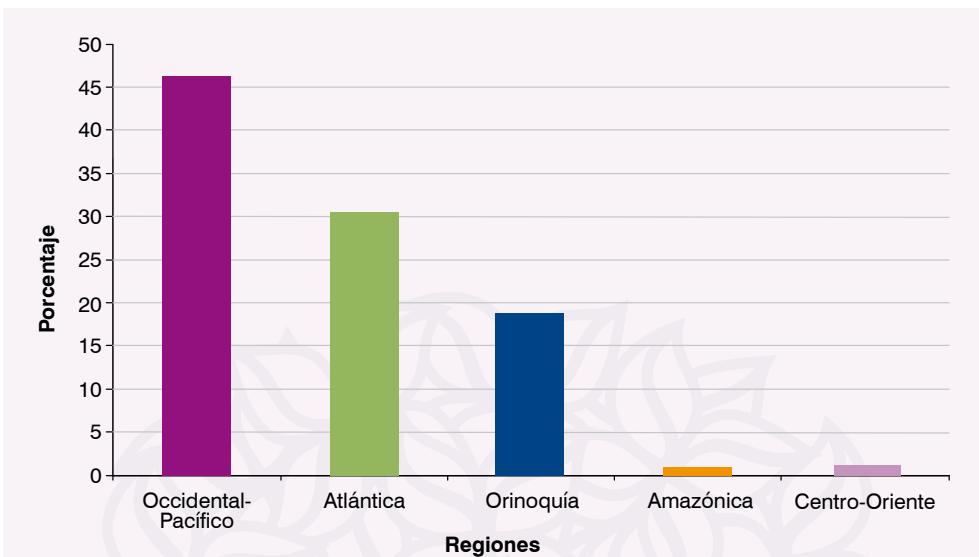


Figura 2. Comportamiento de la malaria por regiones en Colombia 2004.

5. Objetivo

Unificar y divulgar criterios de diagnóstico, tratamiento oportuno y adecuado y atención integral de la población afectada por malaria para contribuir a la disminución de la transmisión y la reducción de morbilidad y mortalidad en el país.

6. Definición y aspectos conceptuales

6.1. Etiología y patogénesis

La malaria es una enfermedad con manifestaciones agudas y crónicas causada por protozoarios del género *Plasmodium*; cuatro especies son productoras de malaria humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*. Los plasmódios son transmitidos al hombre por mosquitos hembras del género *Anopheles* que estando infectados, al picar, inoculan los esporozoítos, forma infectante del parásito. La transmisión también puede ocurrir ocasionalmente por inoculación.

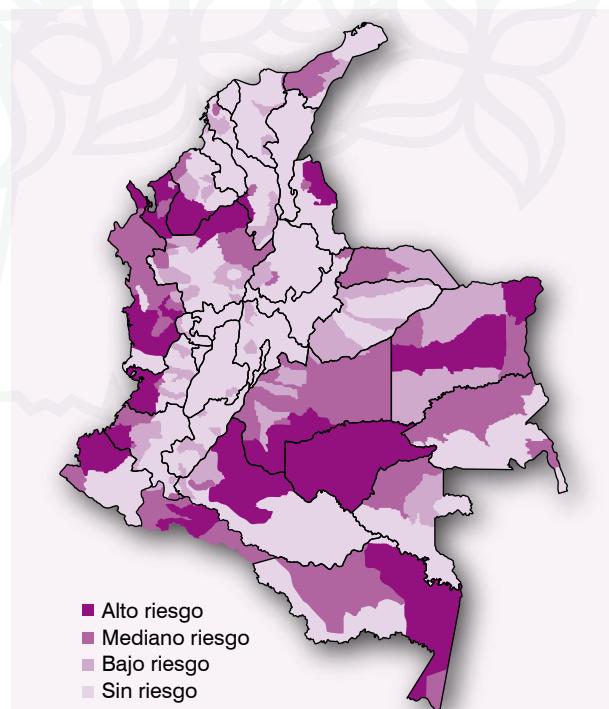


Figura 3. Mortalidad por malaria [5]. Mapa epidemiológico según niveles de riesgo (Colombia, 1999). Fuente: Organización Panamericana de la Salud.

directa de glóbulos rojos infectados por vía transfusional, así como por causa congénita y en forma casual por pinchazos con jeringas contaminadas [8].

6.2. Ciclo biológico

Cuando el mosquito pica a una persona infectada, los parásitos se multiplican sexualmente (esporogonia) en el tubo digestivo y se desarrollan en las glándulas salivares; cuando el mosquito inocula los parásitos en un nuevo huésped, ellos colonizan primero el hígado, donde tienen varios ciclos de multiplicación asexuada y de donde salen para invadir a los glóbulos rojos. Dentro de los eritrocitos, los parásitos se reproducen en forma asexuada (esquizogonia), esta multiplicación es responsable por los síntomas. Algunos parásitos, dentro de los glóbulos rojos, se transforman en gametocitos, que son las formas sexuadas de *Plasmodium*. Cuando el mosquito *Anopheles* ingiere la sangre infectada, los gametocitos se diferencian en su intestino y reinician, por reproducción sexuada, el ciclo biológico.

6.3. Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la malaria dependen de la especie del parásito, del número de parásitos y del estado inmunitario del huésped.

El cuadro clínico clásico consiste en escalofrío, fiebre y sudoración. El ataque agudo se inicia con accesos febriles precedidos por escalofrío, seguidos de intensa sudoración, repetidos cada 48 ó 72 horas, según la especie de plasmodio. Cuando existen infecciones mixtas se modifica la periodicidad de la fiebre.

Antes de iniciarse el acceso febril se presenta un período de escalofríos, frío intenso y progresivo, seguido de temblor incontrolable. Esta fase tiene una duración hasta de media hora. Después la temperatura asciende hasta desaparecer el escalofrío, apareciendo el período febril, cuya duración es de más o menos seis a ocho horas. Este período febril suele acompañarse de otros síntomas tales como cefalea intensa, mialgias, artralgias, náuseas, vómito y malestar general.

Después de la fiebre, se presenta en forma abrupta sudoración profusa, la temperatura cae hasta su valor normal y desaparecen los síntomas. Al terminar la sudoración el paciente entra en un período asintomático, durante el cual se siente mejor e inclusive aun puede reanudar sus actividades hasta el próximo acceso febril [9].

Las características clínicas de la malaria dependen de la especie del parásito, del número de parásitos y del estado inmunitario del huésped.

6.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la malaria se basa en criterios clínicos y es complementado por la detección del parásito en la sangre.

El método más sensible de diagnóstico es el hallazgo microscópico del parásito en el laboratorio y recientemente, pruebas de diagnóstico rápido basadas en técnicas inmunocromatográficas, que deben ser usadas como herramientas complementarias de diagnóstico en situaciones especiales.

El diagnóstico de malaria se hace en el laboratorio por la identificación de la especie de plasmodio presente en la sangre, mediante examen microscópico de gota gruesa y extendido de sangre, con recuento parasitario [10] (ver Anexos 2 y 3). Los plasmodios pueden ser detec-

tados en la gota gruesa con bajas densidades parasitarias, del orden de cinco a diez parásitos/ μL de sangre [11] (A1). El recuento parasitario es necesario para la evaluación clínica del paciente, de acuerdo con la intensidad de la parasitemia [12] (A1).

La búsqueda del parásito circulante se puede realizar en cualquier momento de la enfermedad. En las infecciones por *P. falciparum*, es posible que transcurran algunas horas sin que se vean formas jóvenes en la circulación periférica, porque la esquizogonia se completa en los vasos capilares de órganos profundos. En las infecciones por *P. vivax* y *P. malariae*, en cambio, el desarrollo de las formas parasitarias asexuadas es continuo en la sangre periférica, después de haberse liberado los merozoítos del esquizonte maduro.

6.5. Pruebas rápidas en el diagnóstico de malaria

Las pruebas rápidas para diagnóstico de malaria también llamadas “dipsticks” (tiras reactivas) detectan antígenos (proteínas) específicos producidos por los parásitos causantes de la malaria. Algunas pruebas detectan una o más especies de *Plasmodium*, algunos productos pueden alcanzar una sensibilidad similar a la del examen microscópico (100 parásitos/ μL), sensibilidad que puede variar según el producto. La sensibilidad recomendada es de 95% para *P. falciparum* [13-17] (A1).

6.6. Usos potenciales de estas pruebas

Las pruebas rápidas para el diagnóstico de malaria pueden fortalecer la atención del paciente con malaria y serán utilizadas en los siguientes escenarios:

- Zonas de alto riesgo: como medida de contingencia en brotes y epidemias cuando la capacidad de diagnóstico sea desbordada por las urgencias.
- Zonas de mediano y bajo riesgo: principalmente en los laboratorios de salud pública, como complementariedad del diagnóstico microscópico y ante la duda de una de las especies de plasmodium observadas al microscopio, principalmente para el caso de *P. falciparum*.
- En general: en regiones con población dispersa con problemas de malaria y en donde no se cuente con el diagnóstico microscópico, pero que se cuente con las condiciones necesarias para mantener las características ambientales sugeridas por el fabricante de las pruebas rápidas.

Para garantizar la calidad del diagnóstico de malaria mediante el uso de pruebas rápidas, es necesario capacitar al personal responsable de esta actividad en el manejo y cuidado de las mismas, como también en los esquemas de terapéuticos antimaláricos.

Los estuches de pruebas rápidas que se comercialicen en Colombia deberán contar con el registro sanitario y tener la capacidad de diagnosticar malaria por *P. falciparum* y malaria por otras especies parasitarias; idealmente, estas pruebas deberían diagnosticar malaria con lecturas independientes para *P. falciparum*, *P. vivax*, infección mixta (*P. vivax* + *P. falciparum*), las cuales deben ser estables a las condiciones ambientales (temperatura entre 2°C y 30°C) que indique el fabricante y toda adquisición debe ser sometida al control de calidad mediante párboles de sangre total en el laboratorio nacional de referencia.

Aunque se dispone de estas pruebas para el diagnóstico de malaria en el mercado, es necesario tener en cuenta algunas consideraciones que se han realizado en estudios de campo con respecto a estas pruebas [18] (C3), sobre todo en la identificación de infecciones mixtas y en parasitemias bajas por *P. falciparum*.

Para la aplicación de las pruebas rápidas es necesario realizar siempre control de calidad de lectura de las tirillas y del diagnóstico, a través de la revisión de las gotas gruesas del paciente en un sitio que cuente con red de microscopía [19].

Las ventajas y desventajas de las pruebas rápidas disponibles en el mercado en Colombia pueden observarse en el Anexo 4.

Otros métodos diagnósticos utilizados con fines de investigación son: reacción en cadena de la polimerasa, microscopía usando fluorocromos y detección de anticuerpos por serología [20-23] (A,2).

6.7. Exámenes complementarios de laboratorio

Son pruebas de apoyo para evaluar la gravedad de la infección y el pronóstico de las complicaciones específicas de la enfermedad:

Cuadro hemático, glicemia, uroanálisis, BUN, creatinina, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y aminotransferasas, análisis de líquido cefalorraquídeo, pruebas de coagulación, RX tórax.

6.8. Diagnóstico diferencial

Hay que averiguar la procedencia y los antecedentes de viajes del paciente a zonas geográficas endémicas, donde pudo estar expuesto durante días, semanas, meses o años. Este es un punto fundamental en el diagnóstico y pronóstico. De igual modo, se debe averiguar la posibilidad de una malaria inducida, como consecuencia de una transfusión sanguínea [8].

Las enfermedades con las cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial de malaria, teniendo en cuenta su frecuencia en el país son: dengue, fiebre tifoidea y paratifoidea, influenza, meningitis, septicemia, hepatitis, leptospirosis, fiebres recurrentes, fiebres hemorrágicas, tifus, encefalitis víricas, leishmaniasis visceral, gastroenteritis y la tripanosomiasis.

6.9. Aspectos generales del tratamiento

En los últimos cinco años se registró un incremento en la incidencia de la enfermedad, especialmente por *Plasmodium falciparum*, entre otras razones debido al creciente problema de resistencia a los medicamentos antimaláricos [24]. Esta situación ha llevado al uso de terapias combinadas. En la actualidad, existe consenso en la recomendación que ningún antipalúdico sea utilizado como monoterapia [25] y en el mantenimiento del actual esquema de manejo contra *Plasmodium vivax* [25, 26], y la necesidad de continuar realizando estudios de eficacia y resistencia [27].

El tratamiento antimalárico persigue los siguientes objetivos:

1. La curación clínica del paciente: la eliminación de los síntomas y signos de la enfermedad, la prevención de las recrudescencias y de las complicaciones, mediante la administración oportuna de medicamentos antimaláricos eficaces y seguros.
2. La curación radical de la infección malárica: curación clínica más la eliminación de todas las formas del *Plasmodium* en el organismo humano, evitando así las recaídas.
3. El control de la transmisión de la enfermedad: mediante la curación radical de la infección malárica, evitando así la infección de los anofelinos vectores.

6.10. Indicaciones de tratamiento

La selección del esquema terapéutico apropiado debe hacerse con base en los siguientes criterios básicos:

- Identificación de la especie de plasmodio causante de la infección.
- Evaluación de la densidad parasitaria: número de parásitos por μL /sangre; en infecciones por *Plasmodium falciparum*, malaria mixta e infecciones por *Plasmodium vivax* con complicaciones clínicas, se debe hacer recuento diferencial de formas asexuales y formas sexuales del parásito y tener en cuenta, para efectos de la decisión de la conducta, la cifra de parasitemia asexual.
- Clasificación del caso como de malaria no complicada o complicada, para lo cual se requiere practicar un examen clínico básico.
- Evaluar la tolerancia del paciente al tratamiento por vía oral.
- Información sobre episodios maláricos y tratamientos anteriores.
- Antecedentes de resistencia a medicamentos antimaláricos, soportada en la evidencia de estudios realizados o en el conocimiento de fracasos terapéuticos; y la relación geográfica.
- Nivel de atención de salud donde se diagnostica el caso: todos los casos de malaria no complicada deben ser tratados en instituciones del primer nivel de atención y los casos de malaria grave o complicada deben ser manejados en un nivel de mayor complejidad.

La evaluación de la respuesta terapéutica al tratamiento antimalárico se tocará más adelante en el tema de malaria resistente.

7. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo que determinan la transmisión endémica y epidémica son de tipo ecológico como la pluviosidad, temperatura y humedad; aspectos sociodemográficos y culturales, factores relacionados con los servicios de salud, y problemas como la resistencia de los parásitos a los medicamentos antimaláricos y de los vectores a los insecticidas [28].

En los últimos años, una serie de factores como los desplazamientos de poblaciones por conflictos sociales, la inseguridad y la pobreza en el campo, la inestabilidad en la población, variaciones climáticas y los cambios en el funcionamiento de los servicios de salud han determinado en conjunto que se dieran las condiciones para que se intensificara la transmisión de la enfermedad¹.

8. Factores protectores

Los factores protectores son importantes para tratar de prevenir la enfermedad, entre ellos se incluyen mejorar las condiciones de vida, la calidad de las viviendas y el entorno, la educación a la comunidad y los cambios de comportamientos que generen conductas de protección individual [29]. Algunas recomendaciones son:

¹ Heggenhougen K, Hackethal V, Vivek P, Espielman A. The Behavioural and social aspects of malaria and its control. UNDP/WorldBank/WHO Special Programme for Research & Training Tropical Diseases (TDR). 2003.

- Uso de mosquiteros impregnados con insecticida, especialmente en poblaciones susceptibles (niños, embarazadas y pacientes con VIH).
- Educación a la comunidad dirigida a las medidas de protección individual (uso de repelentes, no exposición a picadura de insectos, protección de la vivienda).
- Control de los insectos: medidas de control para evitar la proliferación de vectores.

9. Población objeto

Habitantes del territorio colombiano en quienes se sospeche o se confirme el diagnóstico de malaria.

10. Características de la atención

El acceso al diagnóstico y tratamiento tempranos debe considerarse no solo un componente del programa de prevención y control de la malaria, sino también un derecho fundamental de todos los grupos humanos en riesgo de sufrir la enfermedad.

La responsabilidad de la administración del tratamiento en los diferentes niveles de atención dependerá del grado de desarrollo de estos niveles, el tipo de paludismo, la sensibilidad de los *Plasmodium* a los medicamentos antimaláricos, el estado general del paciente y la vía de administración de medicamentos más conveniente.

Antes de remitir un paciente de un nivel a otro se le debe iniciar el tratamiento antimalárico administrando la primera dosis, realizar las medidas de sostenimiento necesarias, diligenciar la nota de remisión y con ésta, enviar las placas de gota gruesa tomadas para el diagnóstico.

Es importante resaltar que cualquier IPS, EPS o ente municipal está en capacidad de tratar a un paciente con malaria.

10.1. Malaria no complicada

Los principales criterios que se deben tener en cuenta para el diagnóstico de la malaria son:

10.1.1. Epidemiológicos

- Antecedentes de exposición, en los últimos treinta días, en áreas endémicas de la enfermedad (ocupación, turismo, etcétera).
- Nexo epidemiológico en tiempo y lugar con personas que hayan sufrido malaria.
- Antecedentes de hospitalización y transfusión sanguínea.

10.1.2. Clínicos

- Historia de episodio malárico anterior.
- Fiebre actual o reciente (durante los últimos treinta días).
- Paroxismos de escalofríos intensos, fiebre y sudoración profusa.

- Cefalea, síntomas gastrointestinales, mialgias (náuseas, vómito), artralgias.
- Anemia.
- Espplenomegalia.
- Evidencia de manifestaciones severas y complicaciones de malaria por *P. falciparum*.

10.1.3. Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la malaria no complicada es curar la infección y evitar tener complicaciones de la enfermedad.

Los esquemas para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada se describen a continuación.

Parasitemia menor o igual a 50.000, dependerán de la región geográfica, así (A,1):

- a. Región de Amazonía y Orinoquía: primera línea de artesunato + mefloquina, con una segunda línea de quinina + clindamicina, teniendo presente el carácter de antibiótico, utilizado para otras patologías, que tiene la clindamicina (**tabla 2**).

Tabla 2. Medicamentos recomendados para el tratamiento esquizonticida sanguíneo de las infecciones por *P. falciparum* no complicadas. Con una parasitemia inicial menor o igual a 50.000 parásitos asexuales por μL , de acuerdo con la región endémica de procedencia

Región	Primera línea	Segunda línea
Costa Pacífica		
Urabá, Bajo Cauca		
La Guajira		Artesunato + mefloquina o Artemeter + lumefantrina
Catatumbo	Amodiaquina + sulfadoxina-pirimetamina	
Magdalena Medio		
Región Andina		
Amazonía	Artesunato + mefloquina o artemeter + lumefantrina	Quinina + clindamicina
Orinoquía		

- b. Resto del país: primera línea continuar con amodiaquina + sulfadoxina pirimetamina. Segunda línea: la opción artesunato + mefloquina.

Se debe utilizar la combinación amodiaquina + sulfadoxina-pirimetamina [30] primera línea en malaria por *P. falciparum* en todo el país, excepto en las regiones de la Orinoquía y la Amazonía [31-33] (**tablas 3 y 4**). La razón por la cual se exceptúa la Amazonía y la Orinoquía es la evidencia de alta proporción de falla terapéutica a sulfadoxina y a amodiaquina, especialmente en el departamento de Amazonas [34].

A continuación se describen los medicamentos con sus respectivas dosis y vías de administración en adultos y niños.

Con respecto a otros medicamentos existe insuficiente evidencia de que la atovaquona-proguanil sea más efectiva que la cloroquina, amodiaquina y mefloquina [35]. La combinación cloroquina o amodiaquina con sulfadoxina-pirimetamina, en lugar de la sulfadoxina-pirimetamina sola, ocasiona una mejoría más rápida y aumenta la eliminación continua de parásitos [36]. No hay datos suficientes acerca de la efectividad antimalárica de medicamentos como clorproguanil-dapsone estándar (tres dosis, 2 mg de clorproguanilo), [37] (A,1).

Tabla 3. Esquema de tratamiento de primera línea para malaria por *P. falciparum* no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ μL en todas las regiones endémicas de malaria en Colombia, con excepción de Orinoquía y Amazonía

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Amodiaquina clorhidrato Tabletas 250 mg, contenido de base 150 mg*	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas
Sulfadoxina-pirimetamina Comprimidos de 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina	Dosis total: 1.500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina, dosis única**	Dosis total: 25 mg de sulfadoxina y 1 mg de pirimetamina, dosis única**
Primaquina*** Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 45 mg dosis única	Dosis única: 0,75 mg/kg

* Al administrar el tratamiento antimalárico no confundir las dosis de sal del medicamento con las dosis de base. La quinina suele prescribirse en forma de sal (10 mg de sal = 8,3 mg de base). La amodiaquina y la cloroquina generalmente se prescriben en forma de base, pero en ocasiones vienen en forma de sal.

** Se recomienda administrar la sulfadoxina-pirimetamina junto con la primera dosis de amodiaquina.

*** Administrarla al tercer día de iniciado el tratamiento.

Tabla 4. Esquema de tratamiento de primera línea para malaria por *P. falciparum* no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ μL en Orinoquía y Amazonía

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Mefloquina clorhidrato* comprimidos de 274 mg, con 250 mg de base	25 mg/kg dosis única o 12,5 mg/kg c/24 hr durante dos días	25 mg/kg dosis única o 12,5 mg/kg c/24 hr durante dos días
Artesunato* tabletas de 50 mg	Dosis total: 4 mg/kg una vez al día durante tres días	Dosis total: 4 mg/kg una vez al día durante tres días
Artemether con lumefantrine (Coartem)** Tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de lumefantrine	Adultos y niños mayores de doce años o peso a partir de 35 kg: Inicialmente cuatro tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de cuatro tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48, y 60 horas (24 tabletas en 60 horas)	Con 10 a 14 kg: Inicialmente una tableta, seguida de cinco dosis adicionales de una tableta cada una a las 8, 24, 36, 48, y 60 horas (6 tabletas en 60 horas)
		Con 15 a 24 kg: Inicialmente dos tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de dos tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (12 tabletas en 60 horas)
		Con 25 a 34 kg: Inicialmente tres tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de tres tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (18 tabletas en 60 horas)
Primaquina*** Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 45 mg dosis única	Dosis única: 0,75 mg/kg

* Se pueden usar en dos y tres trimestres del embarazo.

** No recomendado durante el embarazo y en lactantes.

*** La primaquina se administra como gametocida. Se puede administrar al tercer día de iniciado el tratamiento o con la última dosis de amodiaquina. No es necesario administrarla si el paciente va a permanecer por tiempo prolongado en zona no endémica de malaria.

La segunda línea se usará cuando se presente falla terapéutica al tratamiento de primera línea. Se debe utilizar la combinación artesunato + mefloquina (MQ + AS) o artemeter + lumefantrina (AR + LM) como segunda línea en malaria por *Plasmodium falciparum* en todo el país, excepto en las regiones de la Orinoquía y la Amazonía; para la Orinoquía y la Amazonía se debe utilizar la combinación sulfato de quinina + clindamicina [24] (**tablas 5 y 6**).

Tabla 5. Esquema de tratamiento de segunda línea para malaria por *P. falciparum* no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ μ L en todas las regiones endémicas de malaria en Colombia, con excepción de Orinoquia y Amazonía

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Mefloquina clorhidrato* comprimidos de 274 mg, con 250 mg de base	25 mg/kg dosis única	25 mg/kg dosis única ajustar dosificación
Artesunato* Tabletas de 50 mg	Dosis total: 4 mg/kg una vez al día durante tres días	Dosis total: 4 mg/kg una vez al día durante tres días
Artemether con lumefantrina (Coartem)** Tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de lumefantrina	Adultos y niños mayores de doce años o peso a partir de 35 kg: Inicialmente cuatro tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de cuatro tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (24 tabletas en 60 horas)	Con 10 a 14 kg: Inicialmente una tableta, seguidas de cinco dosis adicionales de una tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (6 tabletas en 60 horas) Con 15 a 24 kg: Inicialmente dos tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de dos tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (12 tabletas en 60 horas) Con 25 a 34 kg: Inicialmente tres tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de tres tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (18 tabletas en 60 horas)
Primaquina*** Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 45 mg dosis única	Dosis única: 0,75 mg/kg

* Se pueden usar en segundo y tercer trimestre del embarazo.

** No recomendado durante el embarazo y en lactantes.

*** Administrarla al tercer día de iniciado el tratamiento.

Tabla 6. Esquema de tratamiento para malaria por *P. falciparum* no complicada en la Amazonía, segunda línea

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/kg cada 8 horas por siete días	10 mg/kg cada ocho horas por siete días
Clindamicina Cápsulas de 300 mg	20 mg/kg/día repartidos en dos dosis durante siete días	20 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis durante siete días (nivel de evidencia 5, grado de recomendación D)
Primaquina Tabletas de 15 mg	45 mg dosis única	Dosis única: 0,75 mg/kg en niños mayores de dos años

En términos de acoger un esquema de manejo en la región Amazónica de la infección no complicada por *P. falciparum* basado en mefloquina + artesunato, versus una combinación de artemeter + lumefantrina, la evidencia sugiere que, pese a un costo más elevado de MQ + AS, la presencia de efectos adversos y el desconocimiento sobre el potencial teratogénico y de paso por lactancia de la combinación AR + LM, particularmente por lumefantrina, hacen menos viable su escogencia [24] en una población cuyos pacientes más afectados son aquellos menores de once años o aquellos mayores de 19 años, grupo de edad que comprende usualmente a las mujeres gestantes, y que corren peligro de desarrollar complicaciones [38-40] (A,1).

El régimen de cuatro dosis de artemeter-lumefantrina parece ser menos eficaz que la mayoría de los otros regímenes antipalúdicos actuales [41]. El régimen de seis dosis prácticamente no ha sido probado. A continuación se describen las dosis y vías de administración en adultos y niños (**tabla 5**):

Se debe utilizar la combinación cloroquina + primaquina en casos de malaria por *P. vivax* en todo el país [24] (**tabla 7**). Como segunda línea, en caso de fallo terapéutico, utilizar la combinación amodiaquina + sulfadoxina-pirimetamina [24] según las dosis y vía de administración mencionadas en la **tabla 5**. A continuación se describen las dosis y vías de administración en adultos y niños:

Se debe utilizar cloroquina en casos de malaria por *P. malarie* en todo el país [24]. A continuación se describen las dosis y vías de administración en adultos y niños (**tabla 8**) (A,1).

Tabla 7. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax*

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Cloroquina difosfato Tabletas 250 mg, contenido de base 150 mg	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas	Dosis total: 25 mg/kg 10 mg/kg inicial 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas
Primaquina* Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 15 mg dosis diaria por 14 días	Dosis única: 0,25 mg/kg por día durante 14 días

* No administrar en menores de dos años y embarazadas.

Tabla 8. Esquema de tratamiento para malaria por *P. malarieae*

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Cloroquina difosfato o sulfato Tabletas 250 mg, 150 mg de cloroquina base	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas

Se pueden presentar infecciones mixtas por diferentes asociaciones de los *Plasmodium* entre sí. La más frecuente asociación es la del *P. falciparum* con el *P. vivax*. Considerando que la infección por *P. falciparum* puede llevar a complicaciones severas, las infecciones mixtas se manejan dando prioridad al tratamiento de esta especie parasitaria. A continuación se describen las dosis y vías de administración en adultos y niños:

10.2. Tratamiento de la malaria mixta

Se debe tratar con los criterios y esquemas establecidos para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*. En los casos de malaria no complicada, con parasitemia asexual inicial no mayor de 50.000 formas asexuales por μL , se debe administrar el tratamiento esquizontocida sanguíneo de primera línea recomendado según la región geográfica de procedencia del paciente (**tablas 2 a 8**) y añadir primaquina durante catorce días para evitar la aparición de recaídas por persistencia de merozoítos de *P. vivax* (**tabla 9**).

Tabla 9. Esquema de dosificación de primaquina para tratamiento de la malaria mixta

Medicamento y dosis	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Primaquina* Tabletas de 15 mg y 5 mg	15 mg diarios por 14 días	0,3 mg/kg/día por 14 días

* La primaquina está contraindicada en embarazadas y menores de dos años (nivel evidencia 1A).

10.3. Malaria grave y complicada

Un enfermo con malaria grave y complicada es aquel caso de malaria por *P. falciparum* o *P. vivax* o *P. ovale* que puede presentar alteraciones del estado de conciencia, gran debilidad

y postración, convulsiones, vómitos, diarrea e ictericia [42]. Entre las complicaciones específicas más frecuentes se encuentran las siguientes:

- Complicación renal: paciente con creatinina mayor 1,2 gr/dL. Ocurre principalmente en los adultos y se manifiesta por una disminución en la eliminación urinaria menor de 400 mL/24 horas o 12 mL/kg/24 horas en niños.
- Complicación hepática: presencia de ictericia y alteración de las pruebas de función hepática.
- Complicación pulmonar: aumento de la frecuencia respiratoria al ingreso, presencia de alteraciones a la auscultación pulmonar con sibilancias, roncus y estertores, y cambios compatibles con edema pulmonar.
- Hiperparasitemia: recuento mayor de 50.000 formas asexuadas de *P. falciparum* por μL en la gota gruesa.
- Hipoglicemia: glicemia menor a 60 mg/dL.
- Hiperémesis: vómito incontrolable y frecuente que impide el tratamiento antimalárico por vía oral.
- Anemia grave: hemoglobina inferior a 7 g/dL.
- Trombocitopenia: recuento plaquetario menor de 100.000 plaquetas/ μL .

10.3.1. Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento antimalárico en la malaria severa es prevenir la muerte. Evitar la recrudescencia y ayudar a disminuir los efectos adversos.

10.3.2. Conducta general

En todos los casos de malaria complicada clínicamente diagnosticada, deberán hospitalizarse y aplicarse las siguientes medidas:

1. Confirmar parasitológicamente el diagnóstico de la especie de *Plasmodium*, las formas parasitarias y el número de parásitos por μL de sangre.
2. Administrar la quimioterapia antimalárica por vía parenteral intravenosa y pasar a la vía oral tan pronto como sea posible (**tabla 10**).
3. Iniciar bolo de diclorhidrato de quinina endovenoso en dosis de 20 mg/kg, disuelto en dextrosa en solución salina isotónica (DSS) al 5% o 10% y en proporción de 5 a 10 mL/kg de peso (máximo 500 mL) [24].
4. Pasar lentamente en cuatro a ocho horas. Continuar con terapia de mantenimiento de diclorhidrato de quinina en dosis de 10 mg/kg, en dilución igual, cada ocho horas. Pasar a la vía oral tan pronto como el enfermo esté consciente, de acuerdo con el siguiente esquema:

Existe evidencia que la utilización de dosis de carga de quinina intravenosa (dosis de carga (inicial alta) de quinina por vía intravenosa (20 mg/kg de quinina clorhidrato) reduce el tiempo hasta la eliminación de la fiebre y el tiempo de eliminación del parásito. Los datos

Tabla 10. Tratamiento de la malaria complicada o malaria no complicada con parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ μ L

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Quinina clorhidrato 600 mg/2mL solución inyectable	<p>Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg, disuelto en 300-500 mL de dextrosa en solución salina isotónica al 5% ó 10% en proporción de 5 a 10 mL por kg (máximo 500 mL) para pasar en cuatro a ocho horas.</p> <p>Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg cada ocho horas; disolver y pasar en cuatro horas igual que para la dosis inicial. Pasar a sulfato de quinina vía oral una vez esté consciente el paciente hasta completar siete días de tratamiento con quinina (IV + oral)</p>	<p>Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg, disuelto en 300-500 mL de dextrosa en solución salina al 5% ó 10% en proporción de 5 a 10 mL por kg (máximo 500 mL) para pasar en cuatro a ocho horas.</p> <p>Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg cada ocho horas; disolver y pasar en cuatro horas igual que para la dosis inicial. Pasar a sulfato de quinina vía oral una vez esté consciente el paciente hasta completar siete días de tratamiento con quinina (IV + oral)</p>
Sulfadoxina-pirimetamina Tabletas 500 mg y 75 mg, respectivamente	1.500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina, dosis única. Administrar vía oral por sonda nasogástrica	25 mg por kg de sulfadoxina y 1 mg por kg de pirimetamina. Administrar vía oral por sonda nasogástrica
Primaquina Tabletas de 15 mg	45 mg en dosis única	Dosis única: 0,6 mg/kg

son insuficientes para demostrar de modo directo una repercusión de la dosis de carga en el riesgo de muerte [43]. Dos revisiones sistemáticas y cinco ensayos clínicos [44] (A,1) no encuentran diferencias significativas en la mortalidad, recuperación del coma, reducción de la fiebre y secuelas neurológicas comparando los derivados de la artemisinina y quinina [45]. Ningún fármaco derivado de la artemisinina parece ser mejor que los otros [46]. No existen diferencias significativas entre la administración intramuscular o intravenosa [47, 48] de artemisinina contra intravenosa de quinina o intramuscular contra intravenosa de quinina.

Las dosis se deben calcular en miligramos del medicamento por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Conviene, pues, pesar al paciente siempre que sea posible, sobre todo si se trata de niños.

- La primaquina no debe ser utilizada ni en embarazo ni cuando al mismo tiempo se usen combinaciones con derivados de artemisinina [49] (A,1).
- Si se dispone de un servicio de cuidados intensivos, se manejará en ambiente hospitalario a estos enfermos.
- El manejo de la malaria complicada es hospitalario, el paciente se debe remitir a un nivel superior para el manejo.
- Si se administran líquidos por vía intravenosa, habrá que prestar gran atención al equilibrio hídrico con el fin de evitar cualquier exceso o defecto de hidratación. No existe evidencia que soporte que el uso de una solución salina hipotónica se asocia con resultados adversos, tampoco se ha establecido la seguridad de usar una solución salina isotónica como líquido de mantenimiento. No es posible afirmar que el uso de una solución salina hipotónica o isotónica como líquidos de mantenimiento llevará a una diferencia clínicamente importante en cuanto a las tasas de resultados adversos para el tratamiento de infecciones agudas como la malaria [50].
- Tomar muestras de sangre para diagnóstico, hematocrito y hemoglobina, glicemia, recuento parasitario y otros exámenes que se requieran [42].

- Siempre que sea posible, conviene hacer una determinación inicial rápida de la glucosa sanguínea y vigilar con frecuencia la posible aparición de hipoglicemia; de lo contrario, administrar glucosa [49].
- Colocar sonda uretral para medir y monitorear volumen urinario y determinar peso específico de la orina (D,5).
- Los enfermos inconscientes deben recibir una esmerada asistencia de enfermería. La sonda urinaria permanente se retirará en cuanto deje de ser necesaria (D,5).
- Descartar por punción lumbar, meningitis u otras causas de coma, y proceder a su tratamiento (D,5.).
- Vigilar frecuentemente la respuesta al tratamiento, evaluando la parasitemia y la evolución clínica del paciente (D,5).
- Identificar y tratar oportunamente las complicaciones o infecciones asociadas.
- Vigilar constantemente la orina, prestando especial atención a la aparición de orinas oscuras.
- Vigilar regularmente la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria, la tensión arterial, el nivel de conciencia y otros signos vitales.
- Si en el curso del tratamiento se presenta un estado de choque, hacer hemocultivos, realizar pruebas de laboratorio en forma regular para monitorear el hematocrito, la hemoglobina, la glucosa, la urea o la creatinina y los electrolitos (A,1).
- Evitar, en lo posible, el empleo de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragias gástrico-intestinales (aspirina, corticosteroides).

10.3.3. Cuidados de enfermería

La asistencia general del paciente con malaria grave es tan importante como la quimioterapia y en ella desempeña un papel crucial la enfermera [49].

Los pacientes inconscientes requieren una esmerada asistencia de enfermería. Hay que mantener libres las vías respiratorias. Cambiar de posición al paciente cada dos horas y no dejar que permanezca en una cama mojada. Hay que prestar particular atención a los puntos de compresión cutánea y mantener al paciente en decúbito lateral, para evitar la aspiración bronquial de líquidos. La neumonía por aspiración puede ser una complicación mortal; si llega a presentarse, debe ser tratada de inmediato.

- Anotar con cuidado las entradas y salidas de líquidos; determinar la densidad de la orina y señalar la emisión de orinas oscuras.
- Comprobar con frecuencia la marcha del gota a gota de los líquidos intravenosos.
- Vigilar regularmente cada cuatro a seis horas, al menos durante las primeras 48 horas, la temperatura, el pulso, la respiración y la tensión arterial.
- Notificar de inmediato las variaciones del nivel de conciencia, la aparición de convulsiones o los cambios de comportamiento del enfermo.

Tratar la hipertermia. Una revisión sistemática de tres ensayos con asignación al azar en 128 adultos y niños con paludismo por *P. falciparum*; todos sin enmascarar y ocultación de

la asignación incierta, en dos encontró que no hay ningún dato estadísticamente significativo como para extraer alguna conclusión respecto a una reducción en la duración de la enfermedad, la parasitemia y la aparición de convulsiones, ni de la seguridad de los AINES para el uso en el tratamiento antipirético de la malaria [51]. Por tanto, las recomendaciones actuales son basadas en consenso de expertos. Se debe, para tratar la fiebre, iniciar con medios físicos para bajar la temperatura. Si la fiebre persiste, administrar acetaminofén o paracetamol (15 mg/kg de peso).

La asistencia general del paciente con malaria grave es tan importante como la quimioterapia y en ella desempeña un papel crucial la enfermera. Hay que mantener libres las vías respiratorias.

10.3.4. Tratamiento de complicaciones específicas

Para el manejo de las complicaciones específicas, por favor remitirse al Anexo 4, éste se tomó del Manual de manejo de malaria complicada de la OMS [49] (A,1).

10.4. Malaria grave en el embarazo

En las embarazadas las complicaciones son más frecuentes y severas que en las mujeres que no lo están. Las parasitemias pueden ser hasta diez veces más altas que en pacientes no embarazadas. La malaria predispone a toxemia gravídica con preeclampsia y eclampsia. A las embarazadas con malaria hay que tratarlas sin pérdida de tiempo ya que en ellas la enfermedad es más grave, se acompaña de una parasitemia elevada y puede ser peligrosa tanto para la madre como para el feto.

Además de las manifestaciones clínicas ya descritas, las embarazadas presentan un riesgo sobreañadido de abortos, mortalidad, parto prematuro e insuficiencia ponderal fetal. Tienen asimismo, más probabilidades de sufrir malaria cerebral y otras formas graves de la enfermedad; su mortalidad es entre dos y diez veces más elevada que la de las pacientes no embarazadas. Por último, están particularmente expuestas a la hipoglucemia y al edema pulmonar agudo.

Las embarazadas parcialmente inmunes, en especial si son primerizas, están predispuestas a sufrir una anemia grave; en cambio, otras complicaciones son raras. La malaria por *P. falciparum* provoca a menudo contracciones uterinas y puede dar lugar a partos prematuros o abortos. La frecuencia y la intensidad de las contracciones están en relación con la altura de la fiebre. El sufrimiento fetal es frecuente, pero rara vez se diagnostica. Las formas graves de la enfermedad entrañan un mal pronóstico para el feto.

Se recomienda la realización de una prueba de embarazo a toda mujer en edad fértil. No existe evidencia confiable suficiente sobre las opciones de tratamiento para el paludismo en el embarazo [52] (A,1); por tanto, las recomendaciones actuales se basan en el consenso de expertos de la OMS. Sin embargo, sí hay evidencia que los antimaláricos administrados de rutina durante el embarazo reducen la incidencia de anemia prenatal severa en la madre, y se asocian en el neonato con un mayor peso al nacer y, probablemente, a menos muertes perinatales. Este efecto parece limitarse a mujeres de paridad baja [53].

Para mujeres en embarazo, la primera línea debe ser cloroquina para *P. vivax* y los esquemas de primera línea para malaria no complicada por *P. falciparum*, según la procedencia de la paciente. Si existe evidencia de resistencia a la cloroquina se recomienda administrar quinina + clindamicina en el primer trimestre del embarazo. No administrar primaquina durante el primer trimestre del embarazo. Las infecciones por *P. vivax* se tratan según el esquema de la **tabla 11**.

Tabla 11. Tratamiento de la malaria en gestantes con resistencia a la cloroquina

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración (Adultos)
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/kg cada ocho horas por cinco a siete días
Clindamicina Cápsulas de 300 mg	20 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis durante cinco días

10.5. Malaria grave en los niños

Muchas de las manifestaciones clínicas de la malaria grave descritas para adultos se presentan también en el niño; sin embargo, las complicaciones más frecuentes e importantes de la infección por *P. falciparum* en los niños son la malaria cerebral y la anemia grave.

Debe obtenerse información de los padres, parientes o personas adultas que acompañen al niño a la consulta, con referencia a: lugar de residencia y viajes a áreas maláricas, episodios maláricos anteriores y tratamiento, ingestión de líquidos y diuresis reciente, antecedentes de convulsiones. Debe considerarse la posibilidad de malaria cerebral en niños procedentes de áreas endémicas que pierden el estado de conciencia después de convulsión febril y el estado de coma persiste por más de media hora después de la convulsión.

En los niños se debe realizar el tratamiento utilizando los esquemas de tratamiento con las dosis para niños mencionadas en las **tablas 1 al 6**. Se recomienda no usar coartem en niños que pesen menos de 10 kg, como alternativa sulfadoxina-pirimetamina [24]. Asimismo, educar a la madre en la forma de partir las tabletas y cómo administrar el medicamento.

Las dosis de medicamentos antimaláricos deben ajustarse cuidadosamente al peso corporal, recordando las siguientes restricciones en los niños: no usar primaquina en menores de dos años y la mefloquina en los esquemas combinados mencionados anteriormente, en menores de tres meses [24] (A,1).

La complicación de la malaria grave más frecuente en el niño es la malaria cerebral.

Practicar inmediatamente las siguientes pruebas: gota gruesa de sangre para identificación de *Plasmodium* y determinación de la densidad parasitaria, hematocrito, hemoglobina, glicemia por punción digital y punción lumbar.

- Confirmar el diagnóstico parasitológico con rapidez e iniciar el tratamiento de inmediato.
- Pesar el niño.
- Calcular la dosis de diclorhidrato de quinina y administrarla de acuerdo con el peso corporal del paciente.

En caso de convulsiones, se recomienda hacer manejo según protocolo establecido en la institución.

10.6. Malaria resistente

La resistencia a medicamentos antimaláricos ha sido definida como la habilidad de la cepa del parásito para sobrevivir o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un medicamento (aunque usualmente por sus costos, no se usan métodos para confirmar la absorción del medicamento y metabolismo, y la demostración de la persistencia de parásitos en

el paciente que está recibiendo la terapia es suficiente) dado en dosis iguales o más altas que aquellas usualmente recomendadas y toleradas por el paciente [54]. Una distinción debe ser hecha entre la falla terapéutica (persistencia de parasitemia o del cuadro clínico) y la resistencia antimalárica. Mientras la resistencia puede ser causa de falla terapéutica, no todas las fallas terapéuticas son debidas a resistencia al medicamento. Muchos factores pueden contribuir a la falla terapéutica incluyendo posología incorrecta, no adherencia a la dosis y duración del tratamiento, mala calidad del medicamento, interacciones medicamentosas, pobre absorción o un mal diagnóstico de la enfermedad [55]. Probablemente, todos estos factores contribuyen al desarrollo de la resistencia antimalárica mediante el incremento de la exposición del parásito a dosis subóptimas del medicamento.

La respuesta parasitológica normal de las cepas de *P. falciparum* sensibles a los esquizonticidas sanguíneos o éxito del tratamiento, produce la remisión de los síntomas clínicos de la enfermedad y la desaparición de las formas asexuadas del parásito de la circulación, al tercer día de iniciado el tratamiento antimalárico. La utilidad de clasificar la resistencia, según la respuesta parasitológica, radica en que se puede verificar o descartar el que la respuesta clínica inadecuada, que presentan algunos pacientes, se deba a una resistencia a la droga.

La respuesta anormal de las cepas de *P. falciparum* a la cloroquina o fracasos terapéuticos, se clasifica en las tres siguientes categorías, de acuerdo con el sistema propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que difiere del sistema tradicional de S, RI, RII, RIII, porque se concentra en la vigilancia durante un plazo limitado, por ejemplo, se recogen datos solo los días 0, 3, 7 y 14 [56] (A,1).

- C: la gota gruesa está positiva el día 3 y el recuento parasitario está 25% (o más) por encima de lo observado el día 0, o fue necesario dar terapia antimalárica alterna el día 3 o antes (D,5).
- B: La gota gruesa es positiva el día 3, pero el recuento parasitológico es menor de 25% de lo observado el día 0, y una de las siguientes alternativas está presente: a) gota gruesa positiva el día 7; b) fue necesario dar terapia antimalárica alterna en algún momento entre los días 3 y 7 (D,5).
- A: Incluye el resto de los casos, cuya gota gruesa es positiva el día 3, pero la densidad es menor de 25% de la observada el día 0 y la gota gruesa continúa negativa en los controles postratamiento.

Las respuestas A, B y C representan fracasos terapéuticos e indican la necesidad de usar los esquemas terapéuticos de acuerdo con la evolución clínica.

Antes de considerar una respuesta parasitológica como fármaco resistencia, es necesario descartar la influencia que puedan tener situaciones tales como las siguientes:

- Presencia exclusiva de gametocitos de *P. falciparum*, sin formas anulares.
- Presencia de vómitos o diarrea; la ingestión incompleta de la dosis total requerida y la calidad del medicamento (concentración insuficiente de principio activo).

10.7. Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* resistente a la asociación de amodiaquina y sulfadoxina-pirimetamina

Una vez agotado el esquema de tratamiento de segunda línea para malaria por *P. falciparum*, se indica la utilización del esquema siguiente [24] (**tabla 12**).

Tabla 12. Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* resistente

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía administración Niños
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/kg cada ocho horas por tres días	10 mg/kg cada ocho horas por tres días
Clindamicicina Cápsulas de 300 mg	20 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis durante cinco días	Solo se debe administrar a niños mayores de ocho años
Primaquina Tabletas de 15 mg	45 mg en dosis única	Dosis única: 0,3 mg/kg en niños mayores de dos años

En caso de no disponibilidad de clindamicina, puede utilizarse la doxiciclina: 1,6 mg/kg/día durante cinco días o tetraciclina: 16 mg/kg/día, repartida cuatro veces por día, durante cinco días (contraindicada en menores de ocho años y embarazadas) [57] (A,1). La clindamicina, junto con la tetraciclina como la doxiciclina, son esquizonticidas sanguíneos de acción lenta. Sin embargo, asociadas con la quinina, representan una opción para el tratamiento del *P. falciparum* resistente a medicamentos antimaláricos convencionales. No se ha informado que la clindamicina cause efectos adversos en el embarazo.

10.8. Manejo de la malaria complicada en grupos especiales

10.8.1. Malaria inducida

Cualquiera de los tipos de malaria humana puede ser inducida por medio de transfusiones de sangre de enfermos de malaria y por agujas hipodérmicas contaminadas usadas por adictos a los medicamentos o por personal de los servicios de salud. El período de incubación puede durar de diez horas a sesenta días y está relacionado con la especie *Plasmodium* y con el número de parásitos inyectados. Los síntomas son variables: fiebre remitente, náuseas, vómitos, mialgias, ictericia discreta, diarrea, dolor abdominal. Los paroxismos típicos de malaria son raros. Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento se establece usando un esquizonticida sanguíneo de acuerdo con la especie de *Plasmodium* causante de la infección, utilizando los esquemas mencionados en las **tablas 2 a 8** según corresponda y recordando que en estos casos no existe ciclo hepático [24, 49], razón por la cual no es necesario, en caso de infecciones por *P. vivax*, administrar primaquina como esquizonticida tisular.

11. Procedimientos en salud pública

La vigilancia epidemiológica en el control de la malaria es una actividad indisoluble de las acciones de atención al enfermo relativas al diagnóstico temprano, tratamiento eficaz y oportuno y el seguimiento del paciente.

Todas las actividades de prevención y control de malaria ejecutadas por las distintas instituciones del Sistema general de seguridad social en salud deben ser registradas por los órganos ejecutores y notificadas a las entidades territoriales, departamentales, distritales y municipales correspondientes.

El ente encargado de la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad en el país es el Instituto Nacional de Salud; del protocolo de vigilancia se tomó la siguiente definición:

“Paciente con escalofríos, episodio febril actual o reciente ($>37,5^{\circ}\text{C}$) acompañado de sudoración, procedente de área endémica de malaria por lo menos en los últimos quince días, confirmado mediante examen parasitológico.”

12. Cuadro resumen de evidencia

	Región	Primera línea	Segunda línea	Nivel de evidencia
Medicamentos recomendados para el tratamiento esquistontícidico sanguíneo de las infecciones por <i>P. falciparum</i> no complicadas. Con una parasitemia inicial menor o igual a 50.000 parásitos asexuales/ μL , de acuerdo con la región endémica de procedencia	Costa Pacífica Urabá, Bajo Cauca La Guajira Catacambo Magdalena Medio Región Andina	Amodiaquina + sulfadoxina-pirimetamina	Artesunato + mefloquina o Artemeter + lumefantrina	Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)
Cloroquina + primaquina en casos de malaria por <i>P. vivax</i> en todo el país		Artesunato + mefloquina o Artemeter + lumefantrina	Quinina + clindamicina	Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)
Se debe utilizar cloroquina en caso de malaria por <i>P. malariae</i> en todo el país				(Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)
Tratamiento de la malaria mixta: se debe tratar con los criterios y esquemas establecidos para el tratamiento de la malaria por <i>P. falciparum</i> y añadir primaquina durante 14 días para evitar la aparición de recaídas por persistencia de merozoítos de <i>Plasmodium vivax</i>				(Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)
Malaria complicada o malaria no complicada con parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ μL :				(Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)
Iniciar bolo de diclorhidrato de quinina endovenoso en dosis de 20 mg/kg, disuelto en dextrosa en solución salina isotónica (DSS) al 5% o 10% y en proporción de 5 a 10 mL/kg de peso (máximo 500 mL). Pasar lentamente en cuatro a ocho horas. Continuar con terapia de mantenimiento de diclorhidrato de quinina en dosis de 10 mg/kg, en dilución igual, cada ocho horas. pasar a la vía oral tan pronto como el enfermo esté consciente, de acuerdo con el siguiente esquema:				
Para mujeres en embarazo, la primera línea debe ser cloroquina para <i>P. vivax</i> y los esquemas de primera línea para malaria no complicada por <i>P. falciparum</i> , según la procedencia de la paciente. Si existe evidencia de resistencia a la cloroquina se recomienda administrar quinina + clindamicina en el primer trimestre del embarazo. No administrar primaquina durante el primer trimestre del embarazo				(Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)
En los niños se debe realizar el tratamiento utilizando los esquemas de tratamiento con las dosis para niños mencionadas en las tablas 2 a 8. Se recomienda no usar coartem en niños que pesen menos de 10 kg; como alternativa sulfadoxina-pirimetamina				Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A

Anexo 1

Indicaciones para la realización de gota gruesa y extendido de sangre periférica

En zona endémica	<ul style="list-style-type: none"> ■ A los pacientes con fiebre, escalofrío y sudoración que demanden atención ■ Para detección de nuevos casos de malaria, por búsqueda activa, en presencia de brotes o epidemias ■ Como muestra de control al quinto día de la toma de la muestra inicial ■ A embarazadas en control prenatal, desde la primera cita en forma rutinaria ■ A menores de cinco años con enfermedad diarreica aguda, infección respiratoria aguda o anemia grave ■ A recién nacidos, producto de madre con malaria durante el embarazo, en el momento del parto y en los controles posteriores ■ Para confirmación de diagnóstico de malaria, en pacientes remitidos con ese diagnóstico <p>Para bancos de sangre:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Realizar a los potenciales donantes con sospecha de malaria en los últimos 30 días una prueba de diagnóstico parasitológico en banco de sangre ■ Realizar a los potenciales donantes que tuvieron malaria entre los seis meses y los tres años una prueba de diagnóstico parasitológico en sangre
En zona no endémica	<ul style="list-style-type: none"> ■ A donantes de sangre con antecedentes de malaria y/o procedencia de zona endémica ■ A todo caso probable de malaria ■ A recién nacidos, producto de madre con malaria durante el embarazo
En casos especiales	<ul style="list-style-type: none"> ■ A pacientes con evidencia epidemiológica de padecer malaria pero con gota gruesa inicial negativa, repetir el examen cada doce horas hasta por 48 horas ■ A pacientes con gota gruesa inicial negativa pero con cuadro clínico probable de malaria, o con antecedentes de medicación antimálarica, o uso de antibióticos tales como tetraciclinas, clindamicina, trimetoprim sulfá, en los últimos 30 días ■ A pacientes hospitalizados con malaria grave o complicada se les debe realizar monitoreo diario de la parasitemia hasta la desaparición de las formas asexuadas

Anexo 2

Técnicas y procedimientos de laboratorio en malaria

Las siguientes son las recomendaciones mínimas necesarias para el diagnóstico de la malaria por el laboratorio:

- El área de toma de muestras debe permanecer idealmente limpia, ordenada y libre de polvo.
- La toma de muestras debe hacerse siguiendo las normas generales de asepsia y antisepsia.
- Las láminas de vidrio a emplear deben estar meticulosamente limpias con agua y jabón, así como desengrasadas con alcohol.
- La solución colorante de trabajo será siempre de preparación reciente, a diferencia de las soluciones madre, las cuales pueden almacenarse durante mucho tiempo.
- El momento de toma de la muestra de sangre es independiente de la presencia del pico febril en el paciente.
- El diagnóstico idealmente se realiza por medio de gota gruesa y extendido, en los cuales se debe visualizar el parásito. Sin embargo, el examen de rutina debe ser la gota gruesa

debido a su mayor sensibilidad, pues concentra la muestra de seis a veinte veces más que el extendido; por tanto, es posible detectar entre 5 y 10 parásitos/ μL de sangre. Esto lo hace muy adecuado en el caso de parasitemias bajas. También facilita el diagnóstico de infecciones mixtas o asociaciones parasitarias.

- En algunas ocasiones en que las parasitemias son muy bajas (pacientes semi-inmunes, tratamiento previo, etc.), es necesario el examen de sangre periférica diario seriado (aun hasta cada seis horas) para poder establecer el diagnóstico.
- Es preferible el uso de un microscopio binocular con fuente de luz halógena incorporada, con filtro azul, óptica no brillante y objetivos planacromáticos, ya que la iluminación es un factor crítico cuando se usa el objetivo de inmersión.
- En los casos de pacientes de la Costa Pacífica o procedentes de esta región es conveniente elaborar, además de la gota gruesa, el extendido de sangre periférica para descartar una infección por *P. malariae*.

2.1. Toma de muestras

- Llenar ficha epidemiológica.
- Tomar muestra en un área física ordenada.
- Marcar la lámina en el borde esmerilado o rotular con cinta de enmascarar.
- Con manos enguantadas realizar la limpieza del dedo del corazón o índice del paciente, con algodón mojado en alcohol (en el caso de niños se puede tomar el dedo gordo del pie, el talón o el lóbulo de la oreja) dejar secar y puncionar con lanceta estéril desechable el borde lateral del dedo a la altura del nacimiento de la uña.
- Limpiar la primera gota de sangre con algodón seco; presionar el dedo y colocar la siguiente gota a un centímetro de la marca de la lámina portaobjetos; poner en contacto la lámina con la gota de sangre, de manera delicada, evitando que la lámina toque el dedo del paciente. Realizar dos láminas de gota gruesa por paciente.
- Extender la gota de sangre para formar un cuadrado de aproximadamente 1 cm x 1 cm y un grosor y homogeneidad adecuados y así obtener un mayor número de campos microscópicos ideales. Para realizar un extendido, presionar el dedo para obtener una nueva gota de sangre del paciente.
- Dejar secar la gota de sangre a la temperatura ambiente en una superficie plana y libre de polvo. Limpiar con alcohol la lámina utilizada para realizar las gotas gruesas para evitar contaminar las siguientes muestras.
- Colorear con alguna de las coloraciones derivadas de Romanowsky.
- Observar al microscopio con objetivo de 10X y 40X para la selección de los campos donde se encuentre mayor número de glóbulos blancos. Posteriormente, mirar con objetivo de 100X y buscar las formas parasitarias propias del *Plasmodium*. De no visualizar el parásito, se deben observar por lo menos 200 campos microscópicos antes de calificar la muestra como negativa.
- Debe tenerse presente que un buen campo microscópico es aquel en el cual se observan de diez a veinte leucocitos por campo.

2.2. Coloración de Romanowsky

Los colorantes derivados del método original de Romanowsky sirven para la diferenciación de la mayoría de estructuras normales y anormales de la sangre.

Los componentes básicos del colorante tipo Romanowsky son las tiacinas y los componentes ácidos son las eosinas, razón por la cual se denominan eosinatos de tiacina. Las tiacinas están constituidas por azul de metileno y por diversas proporciones de sus análogos producidos por desmetilación oxidativa: azur B, azur A y azur C. La mayoría de ellos se disuelven en alcohol metílico.

Entre los colorantes de Romanowsky se encuentran: la coloración de Field, Giemsa, Wright y Romanowsky modificada.

La coloración de Romanowsky modificada es indicada para trabajar en climas cálidos ya que no es higroscópica, es decir, que no absorbe la humedad del ambiente como lo son Giemsa y Wright, razón que la hace más estable en climas con alta humedad relativa. Los componentes de la coloración de Romanowsky modificada la hacen la más económica.

2.3. Formulación y preparación de las soluciones

2.3.1. Solución amortiguadora

Ortofosfato disódico anhidro Na_2HPO_4	10 g
Ortofosfato monopotásico KH_2PO_4	45 g

Las sales se maceran y mezclan muy bien en un mortero, se disuelve un gramo de la mezcla en un litro de agua destilada. Las proporciones de sales anteriores dan buenos resultados tanto para preservación celular como para obtener los colores ideales en la coloración. La prueba de idoneidad del agua amortiguadora está dada por el aspecto de las células sanguíneas, es decir, cuando se observan al microscopio después de la coloración (glóbulos blancos y principalmente las plaquetas). El pH final obtenido es aproximado a los 7,2.

2.3.2. Azul de metileno fosfatado

Cloruro de azul de metileno para microscopía	1 g
Ortofosfato disódico anhidro Na_2HPO_4	3 g
Ortofosfato monopotásico KH_2PO_4	1 g

Triturar muy bien los reactivos para lograr una mezcla homogénea. Pesar 0,8 g para disolver en 200 mL de agua destilada de buena calidad. De este stock se toma la alícuota de uso para una semana que corresponde a 50 mL, previamente filtrada, y se sirve en un frasco limpio, oscuro, boca ancha y tapa rosca. La solución stock se puede conservar a 4°C; se debe tener en cuenta que antes de precolorear, el reactivo debe alcanzar la temperatura ambiente.

2.3.3. Solución A

Cloruro de azul de metileno para microscopía	0,8 g
Azur I o azur B para microscopía	0,5 g

Cuando no se tienen los anteriores reactivos, pueden ser reemplazados por 1,3 g de azur II. Para disolver el colorante se utilizan 250 mL de agua amortiguadora pH 7,2.

2.3.4. Solución B

Eosina amarillenta hidrosoluble para microscopía 1 g

Disolver la eosina amarillenta en 250 mL de agua amortiguadora pH 7,2.

Las soluciones A y B se almacenan en frascos ámbar. Para el uso diario se recomienda que sean alícuotas en frascos goteros de plástico que impidan el paso de la luz, los cuales deben dispensar gotas del mismo tamaño. Cada vez que se realice una coloración, los frascos se cierran muy bien para evitar que haya contaminación de los colorantes.

Las soluciones se pueden almacenar a 4°C, sin que sus componentes se precipiten.

Cuando sea necesario, se debe realizar filtración de estas dos soluciones, en recipientes limpios en caso de observar contaminación y precipitado.

2.4. Procedimiento de coloración para gota gruesa

La coloración para gota gruesa consta de dos pasos: precoloración y coloración.

2.4.1. Precoloración

Este proceso ayuda a preservar las células sanguíneas e iniciar el proceso de deshemoglobinización sin alterar la morfología del parásito.

- Verificar que la muestra esté completamente seca para que no se desprenda.
- Sumergir la lámina en una solución de azul de metileno por dos segundos.
- Escurrir la lámina sobre una gasa o papel absorbente para eliminar el exceso de azul de metileno.
- Introducir la lámina en un recipiente que contenga una solución amortiguadora pH 7,2, por dos segundos.
- Esta solución se cambia cada vez que tenga mucho tinte azul proveniente del azul de metileno.
- Cuando las muestras precoloreadas han tomado un exceso de azul de metileno fosfatado, se pueden volver a enjuagar para evitar muestras muy oscuras.
- Deje escurrir las láminas para continuar la coloración.
- En los casos en que no es posible colorear inmediatamente, se procede a secar los portaobjetos a temperatura ambiente o con calor, suave y de manera rápida para prevenir el desarrollo de hongos. Se debe evitar la sobreexposición al calor porque se fija la hemoglobina de los glóbulos rojos.

2.5. Coloración

Después de la deshemoglobinización, la coloración permite la diferenciación de las estructuras parasitarias. El color esperado para la cromatina es el rojo; para el citoplasma es azul y el pigmento malárico varía entre el amarillo y el café oscuro.

- Por cada lámina que se necesita colorear, se adicionan 3 mL de solución amortiguadora, una gota de solución A y una gota de solución B en un tubo, y se mezcla suavemente por inversión.

- Las muestras se colocan hacia la concavidad de la lámina de coloración; se adiciona la solución colorante evitando la formación de burbujas y se deja actuar según el tiempo estandarizado de la coloración. La posición invertida de la gota gruesa permite una deshemoglobinización completa por el alto peso molecular de la hemoglobina.
- Pasado el tiempo de coloración, coloque las láminas en posición vertical en el soporte y deje escurrir. No necesita lavar la muestra ya que puede desprenderla.

2.6. Lectura, cuantificación e interpretación de la gota gruesa

El tratamiento adecuado para un paciente con malaria depende de la lectura cuidadosa de la gota gruesa. Dicha lectura tiene como objetivos específicos establecer la especie del *Plasmodium* y cuantificar el número de parásitos por microlitro (μL) de sangre, criterios básicos para el tratamiento y control del paciente.

- Determinar el número de parásitos en los campos microscópicos necesarios para contar 100 leucocitos.
- Asumiendo una constante nacional de 8.000 leucocitos/ μL de sangre en pacientes con malaria, se establece la proporción de parásitos por 100 leucocitos encontrados así:

$$\text{Número de parásitos}/\mu\text{L} \text{ de sangre} = \frac{\text{Número de parásitos} \times 8.000 \text{ leucocitos}/\mu\text{L}}{100 \text{ leucocitos}}$$

Se considera positivo para *Plasmodium* cuando se observan las formas parasitarias características. Para el informe de resultados es necesario informar la especie de *Plasmodium* y en el caso específico de *P. falciparum* es indispensable anexar el recuento del parásito por microlitro de sangre discriminando por formas encontradas (es importante resaltar que una muestra que presente solo gametocitos de *P. falciparum* debe ser diagnosticada como positiva aunque al paciente no sea necesario suministrarle tratamiento).

En casos de *P. vivax* se recomienda realizar el recuento en todos los casos, especialmente si el paciente se encuentra complicado.

En el caso de una malaria mixta (asociación parasitaria), es necesario realizar recuento parasitario informando primero la especie que tenga mayor número y, luego la que se encuentra subordinada, para el diagnóstico de infección mixta es indispensable tener en cuenta los siguientes criterios:

1. Presencia de formas parasitarias de *P. vivax* y gametocitos de *P. falciparum*.
2. Predominio de trofozoítos de *P. falciparum* y escasas formas de *P. vivax*.
3. Presencia de trofozoítos de *P. falciparum* y formas de *P. vivax* en proporciones similares. El diagnóstico se realiza estableciendo la cantidad de formas parasitarias compatibles con *P. falciparum* y con *P. vivax*, en 100 formas parasitarias observadas.

Si al realizar el recuento se encuentran 40 formas o más, es decir, equivalente a 40% de los trofozoítos compatibles con *P. falciparum*, se puede informar positivo para infección mixta.

Si después de realizar el recuento las proporciones se mantienen equivalentes, es necesario llevar el recuento a 200 formas parasitarias, para tal caso debería existir compatibilidad con los trofozoítos de *P. falciparum*, en por lo menos 80 formas para obtener 40%.

Se considera negativo cuando no se observan las formas del parásito en por lo menos 200 campos microscópicos observados.

En parasitemias muy altas cuando no sea posible realizar el hematocrito del paciente, puede contar el número de leucocitos contra 500 parásitos, como se presenta en la siguiente fórmula:

$$\text{Recuento o densidad parasitaria}/\mu\text{L} = \frac{\geq 500 \text{ parásitos} \times 8000 \text{ leucocitos}/\mu\text{L}}{\text{Número de leucocitos contados}}$$

2.7. Informe de resultados

Se pueden presentar las siguientes respuestas del examen de una gota gruesa de sangre:

- Negativo.
- Positivo para *P. vivax*.
- Positivo para *P. malariae*.
- Positivo para *P. falciparum* (ej: 20.000 trofozoitos/ μL , 200 gametocitos/ μL , 80 esquizontes/ μL).
- Positivo para *P. falciparum* (100 trofozoitos/ μL y 5 gametocitos/ μL).
- Positivo para *P. falciparum* (200 gametocitos / μL).
- Positivo para infección mixta.
- *P. vivax* (16.000 parásitos/ μL) y *P. falciparum* (40 gametocitos/ μL).
- Positivo para infección mixta: *P. falciparum* (10.000 trofozoitos/ μL) y *P. vivax* (4 trofozoitos/ μL).
- Positivo, aunque no se puede precisar la especie.
- Se sugiere nuevo examen.

En el contexto nacional no se acepta la utilización del recuento semicuantitativo.

2.8. Extendido de sangre periférica

Para un correcto diagnóstico de especie de *Plasmodium* de malaria es necesario realizar, además de la gota gruesa, el extendido de sangre periférica en casos en los cuales existan dudas sobre la especie del *Plasmodium*, como también en los casos de parasitemias altas, cuando la cuantificación exacta en gota gruesa se hace difícil. Al igual que la gota gruesa, el examen del frotis es sencillo, rápido, confiable y económico.

2.8.1. Procedimiento

- Marcar la lámina de la misma manera descrita para gota gruesa.
- Después de tomar la gota gruesa, presionar el dedo del paciente y colocar una nueva gota de sangre en el extremo de una lámina portaobjetos. Poner en contacto la lámina con la gota, de manera delicada, evitando que la lámina toque el dedo del paciente, guardando el espacio designado para la marca de la lámina.

- Para realizar el extendido se debe ayudar de otro portaobjetos: colocar en contacto uno de los extremos de este segundo portaobjetos con la gota de sangre que se acaba de tomar; dejar extender por capilaridad la sangre a lo largo del borde del portaobjetos, y con una inclinación de 30 a 40 grados realizar el frotis a lo largo de la lámina.
- Presionar nuevamente y tomar un microhematocrito. En los casos de confirmación de especie no es necesario.
- Limpiar el dedo del paciente.
- Dejar secar la muestra de sangre a la temperatura ambiente, sobre una superficie plana y libre de polvo.
- Limpiar bien la lámina que utilizó para realizar el extendido, para evitar la transferencia de parásitos de una muestra a otra.
- Fijar con metanol.
- Colorear con Field, Giemsa o Wright, teniendo en cuenta que el procedimiento para la coloración es igual que para la gota gruesa, solo que el tiempo de coloración es aproximadamente el doble (según estandarización de cada laboratorio o puesto de microscopía).
- Observar al microscopio con objetivo de 10X y 40X; buscar los campos donde los glóbulos rojos se encuentren separados. Proceder a observar con objetivo de 100X las formas parasitarias características de *Plasmodium*.

2.8.2. Lectura de las muestras, cálculos e interpretación

- Utilizar los campos microscópicos en donde la distribución de los glóbulos rojos sea homogénea y no se encuentren superpuestos, hacia el segundo tercio del extendido. Determinar el número de parásitos por campo y calcular el número de campos necesarios para revisar mínimo 10.000 eritrocitos.
- Serían necesarios 33 campos microscópicos si hay 300 eritrocitos por campo.
- Determinar el número de parásitos en 10.000 eritrocitos observando 33 campos microscópicos.
- Calcular el número de eritrocitos utilizando el hematocrito del paciente. Para un hematocrito de 40% se estima que el paciente tiene 4.000.000 eritrocitos/ μL de sangre.
 - Recuento en extendido = $A \times \text{Número de eritrocitos}/\mu\text{L}$
 - A= Número de parásitos en 10.000 eritrocitos
 - Número de eritrocitos / μL : Hematocrito $\times 100.000$
 - Recuento en extendido =
$$\frac{\text{Número de parásitos} \times \text{Hematocrito} \times 100.000}{10.000 \text{ eritrocitos}}$$

Simplificando la fórmula:

- Recuento en extendido = Número de parásitos \times Hematocrito $\times 10$

Recuento: Número parásitos/ μL de sangre

2.9. Informe de resultados

Se procede en forma igual que para el informe de gota gruesa descrita con anterioridad.

Anexo 3

Pruebas rápidas disponibles en Colombia

Prueba rápida	Características	Ventajas	Desventajas
OptiMAL	<p>Antígenos: Lactato deshidrogenasa parasitaria (pLDH) específica</p> <p>Estudio en Tumaco: Sensibilidad general (S): 95% Especificidad general (E): 99% <i>P. vivax</i>: S: 67%; E: 99% <i>P. falciparum</i>: S: 95%; E: 99%</p>	<ul style="list-style-type: none"> El estuche individual proporciona todos los elementos para el montaje de la prueba Poca muestra (punción capilar. OptiMal: 8-12 µL) 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad baja para el diagnóstico de <i>P. vivax</i> La sensibilidad disminuye cuando la parasitemia es baja Resultado cuantitativo Resultados: 25 minutos Montaje en varios pasos No diferencia estadios parasitarios
Now ICT Malaria Pv/Pf	<p>Antígenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Proteína II rica en histidina (HRP-II) Ag PAN malárico (PMA) <p>Estudio en Tumaco: Sensibilidad general (S): 98,4% Especificidad general (E): 98% <i>P. vivax</i>: S: 100%; E: 100% <i>P. falciparum</i>: S: 98%; E: 100%</p>	<ul style="list-style-type: none"> Estuche individual Buena sensibilidad y especificidad tanto general como para especie Poca muestra (punción capilar. ICT: 15 µL) Resultados: 15 minutos Montaje en dos pasos 	<ul style="list-style-type: none"> Se presentan falsos positivos por alta estabilidad de HRP-II No permite diagnosticar infección mixta No permite diferenciar entre <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i> o <i>P. malariae</i> La sensibilidad disminuye cuando la parasitemia es baja Resultado cualitativo. No diferencia estadios parasitarios
Core Malaria Pan/Pv/Pf	<p>Antígenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Proteína II rica en histidina (HRP-II) Enzima lactato deshidrogenasa parasitaria (pLDH) específica Enzima lactato deshidrogenasa parasitaria (pLDH) común a las cuatro especies <p>Estudio en Necoclí: Sensibilidad general (S): 92% Especificidad general (E): 99,5% <i>P. vivax</i>: S: 91%; E: 99,5% <i>P. falciparum</i>: S: 85,5%; E: 100%</p>	<ul style="list-style-type: none"> Diferencia malaria por <i>P. falciparum</i>, <i>P. vivax</i>, <i>P. malariae</i> e infección mixta Estuche individual Buena sensibilidad y especificidad tanto general como para especie Montaje en un paso Poca muestra (punción capilar. Core: 3 µL) Resultados: 20 minutos 	<ul style="list-style-type: none"> Aún no está disponible en el mercado La sensibilidad disminuye cuando la parasitemia es baja Resultado cualitativo No diferencia estadios parasitarios No se han realizado estudios completos en campo

Anexo 4

Manejo de complicaciones en malaria grave

Para el manejo de las complicaciones específicas, que se mencionan a continuación, se tomó como referencia el manual de manejo de malaria complicada de la OMS [49].

4.1. Malaria cerebral

- Monitorear y vigilar el nivel de conciencia, utilizando la escala de Glasgow.
- Realizar cambios frecuentes de posición.
- Monitorear signos vitales y registro completo de administración y eliminación de líquidos.
- Iniciar quinina parenteral según esquema del cuadro.
- Administrar fenobarbital sódico: 10 a 15 mg/kg, dosis única. El fenobarbital sistémico en la malaria cerebral se asocia con menos convulsiones, pero posiblemente con más muertes.

te [51]. Se necesitan ensayos adicionales con diseño experimental adecuado, con más participantes y con dosis diferentes de fármacos anticonvulsivantes. Como alternativas se tiene la administración lenta intravenosa de diazepam (0,15 mg/kg, máximo 10 mg para adultos) [49].

Actualmente, no hay pruebas del beneficio de los esteroides en la malaria cerebral, pero el escaso número de participantes significa que resulta difícil excluir un efecto sobre la mortalidad en cualquier dirección y los datos sobre las complicaciones clínicas son difíciles de evaluar [58].

No se identificaron ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios para apoyar o refutar el uso del manitol o la urea como complementos del tratamiento del paludismo cerebral en la práctica clínica [59]. Se recomienda controlar la entrada y salida de líquidos y monitorear la parasitemia, mínimo una vez al día hasta la negativización de la parasitemia asexual, y luego a los días 7, 14, 21 y 28. Idealmente, cada doce horas hasta la negativización de la parasitemia asexual y y luego a los días 7, 14, 21 y 28.

4.2. Hipoglicemia

Ésta puede ocurrir en pacientes con malaria complicada, especialmente en niños, pacientes que requieren tratamiento con quinidina y mujeres embarazadas. En pacientes conscientes, la hipoglicemia puede presentar síntomas clásicos de ansiedad, dilatación de pupilas, oligura, taquicardia, etcétera. Este cuadro clínico puede llevar al deterioro de la conciencia, convulsiones generalizadas, shock y coma. Debido a que esta sintomatología puede ser explicada por la malaria por sí sola, la confirmación paraclínica, especialmente en personas de alto riesgo, es útil para el correcto diagnóstico de la hipoglicemia.

- Administrar bolo I.V. de 50 mL de dextrosa hipertónica a 50%. En niños, administrar la dextrosa hipertónica a 50% en proporción de 1 mL/kg de peso.
- Administrar seguidamente, una perfusión intravenosa de suero glucosado a 5% o 10%.
- Monitorear la glicemia para regular el goteo de dextrosa.
- No olvidar que la hipoglicemia puede aparecer inclusive después de administrar un bolo intravenoso de suero glucosado a 50%.

4.3. Anemia severa

No hay datos suficientes para asegurar que el administrar sangre en forma sistemática a niños clínicamente estables con anemia grave reduce la muerte o resulta en un hematocrito más elevado medido al mes [60], por ende, la recomendación de manejo es basada en consenso de expertos (nivel evidencia 5D).

Para el manejo de esta complicación se recomienda:

Si el hematocrito cae debajo de 20% o la concentración de hemoglobina por debajo de 7 g/dL, suministrar sangre completa o glóbulos rojos empaquetados. La condición clínica del paciente (presencia de shock, falla cardíaca) y la respuesta al oxígeno e infusión de coloides deberán ser las principales guías para orientar el manejo más que el hematocrito solo. Si la función renal del paciente es adecuada, dar una pequeña dosis de furosemida (20 mg) durante la transfusión para evitar la sobrecarga circulatoria. Recordar incluir el volumen de sangre o células transfundidas en el cálculo del balance de líquidos.

4.4. Edema pulmonar

- Colocar al paciente en posición semisentada y bajando los pies de la cama.
- Aumentar el aporte de oxígeno.
- Furosemida 40 mg I.V.; si no responde, aumentar progresivamente hasta un máximo de 200 mg.
- Ventilación mecánica con presión positiva al final de la expiración, medicamentos vasoactivos y monitorización hemodinámica si existe monitorización en cuidados intensivos.

Si la causa del edema pulmonar es por sobrehidratación:

- Disminuir o ajustar el volumen de líquidos intravenosos.
- Hemofiltración.
- Administrar furosemida: en caso de no respuesta terapéutica al uso de la furosemida, extraer 250 mL de sangre por venodisección (excepto en los pacientes anémicos) y evaluar la posibilidad, según evolución clínica y concentración de oxígeno, de ventilación mecánica positiva (nivel evidencia 5D).

4.5. Falla renal

- Excluir la deshidratación (mucosas secas, piel seca, frialdad en las extremidades, hipotensión postural, lento llenado capilar periférico, baja presión venosa yugular, reducción en la eliminación urinaria, concentración sodio urinaria menor de 20 mmol/L).
- Tener precaución en la infusión de líquidos, monitorizando la presión venosa yugular clínicamente.
- Mantener un balance hídrico adecuado.
- Diálisis peritoneal o hemodiálisis es indicada si el paciente permanece oligúrico después de una adecuada rehidratación, y los exámenes de función renal como el BUN y la creatinina aumentan en forma progresiva.

En pacientes con falla renal o hepática y en aquellos con intervalo QT prolongado utilizar con precaución la quinina. La dosis se debe reducir a 10 mg/kg cada 24 horas en vez de 10 mg/kg cada ocho horas. Asimismo, la hipoglicemia es una complicación frecuente de la quinina; en casos de malaria complicada, las estimaciones de glicemia deben realizarse especialmente si el paciente tiene vómito [61].

4.6. Acidosis metabólica

- Investigar signos de deshidratación y de hipovolemia.
- Administrar solución salina a 0,9% o suero glucosado a 5% por perfusión si existe deshidratación.
- Vigilar la tensión arterial, el volumen urinario, la hora y la presión venosa central (PVC).
- Aumentar la concentración de oxígeno en el aire inspirado.

- Mantener despejadas las vías aéreas.
- Ventilación asistida si es necesario.
- La brecha aniónica es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con malaria severa, independiente de las concentraciones de lactato y de creatinina. Se recomienda la toma de electrolitos y gases arteriales para el [62] cálculo de la brecha aniónica como indicador pronóstico en pacientes con malaria severa.

4.7. Colapso circulatorio

- Corregir la hipovolemia administrando un sustituto del plasma, sangre fresca o plasma.
- Si persiste la hipotensión, administrar dopamina 3 a 15 µg/kg/min, utilizando una vía central.
- Monitoreo cardíaco, PVC y presión arterial pulmonar.
- Mantener PVC entre 0 y 5 cm de agua.
- Tomar muestra de sangre para realizar hemocultivos seriados para gérmenes aerobios y anaerobios.
- Iniciar la administración de penicilina G sódica dos millones I.V. cada seis horas, más gentamicina 1 mg/kg I.V. o I.M. cada ocho horas, de acuerdo con los niveles de creatinina.
- De acuerdo con los resultados del hemocultivo y antibiograma, administrar el antibiótico específico.
- Una vez estabilizado el paciente se debe continuar con la terapia antimalárica.

4.8. Hemoglobinuria maláraca

- Suspender la administración de primaquina.
- Transfundir sangre fresca para mantener hematocrito arriba del 20%.
- Vigilar la función renal y PVC.
- Si aún persisten formas asexuadas en gota gruesa, no se debe suspender con cloroquina, amodiaquina o quinina.

4.9. Hemorragias y coagulación intravascular diseminada (CID)

- La aparición de coagulación intravascular diseminada es de difícil comprensión en la infección maláraca. Coincide con parasitemia elevada, anemia marcada y descompensación pulmonar. Los primeros signos son la aparición de petequias, principalmente en la conjuntiva, sufusiones hemorrágicas en la piel y, a veces, franca hemorragia (epistaxis, hemorragia gastrointestinal).
- Transfundir lentamente sangre fresca o glóbulos rojos empacados o factores de coagulación o plaquetas, según disponibilidad y necesidad.
- Administrar vitamina K, 10 mg I.V., si el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo parcial de tromboplastina (TPP) están prolongados.

Anexo 5

Medicamentos antimaláricos y principales efectos adversos

Medicamento	Efectos adversos	Consideraciones generales
Primaquina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Molestias epigástricas y abdominales leves las cuales suelen desaparecer si se ingiere el medicamento con los alimentos ▪ Anemia leve, cianosis (metahemoglobinemia) y leucitosis ▪ Dosis altas (20 a 240 mg/día) intensifican síntomas abdominales y causan metahemoglobinemia y leucitosis. Asimismo, la metahemoglobinemia puede ser intensa en sujetos con deficiencia congénita de la NADH o deficiencia de la glucosa-6-fostato deshidrogenasa (en estos casos se debe administrar la droga con un esquema diferente, 30 a 45 mg de primaquina base semanal por ocho a quince semanas) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conviene no utilizar por largo tiempo debido a la posibilidad de toxicidad y sensibilización ▪ Está contraindicada en personas con cuadros agudos y de tipo sistémico caracterizados por granulocitopenia ▪ No debe administrarse a individuos que reciben otros medicamentos que pueden ser hemolíticos o capaces de deprimir la médula ósea
Cloroquina y amodiaquina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A dosis parenterales altas y rápidas puede ocasionar hipotensión, vasodilatación, anomalías de la función miocárdica y electrocardiográfica que pueden llevar al paro cardíaco, frecuentemente a dosis superiores a 5 g parenterales ▪ Las dosis orales pueden ocasionar alteraciones gastrointestinales, cefalea, alteraciones visuales, urticaria, prurito, manchas en el lecho ungual y mucosas, disminución del color del cabello. La administración prolongada puede ocasionar cefaleas, visión borrosa, diplopía, ensanchamiento del QRS y anomalías en la onda T. Estas complicaciones desaparecen frecuentemente al interrumpir el medicamento ▪ Dosis mayores a 250 mg al día ocasionan ototoxicidad, retinopatía irreversible y neuropatía periférica ▪ Causa hemólisis en pacientes con deficiencias de glucosa-6-fostato deshidrogenasa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debe utilizarse con cautela si el paciente presenta hepatopatía o trastornos gastrointestinales, neurológicos o hematológicos ▪ Si surgen eventos adversos la conducta es interrumpir el medicamento ▪ No administrar en sujetos con porfirias cutáneas o psoriasis ▪ En pacientes que reciban durante largo tiempo dosis altas, se recomienda efectuar evolución neurológica y oftalmológica cada seis meses
Quinina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El uso continuo ocasiona cinconismo (cefalea, náuseas, tinitus, vértigo, alteraciones visuales como fotofobia, diplopía, escotomas, midriasis, alteración en la percepción cromática) ▪ También puede ocasionar síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea ▪ Hiperinsulinemia e hipoglícemia ▪ La administración parenteral rápida ocasiona hipotensión y la sobredosificación arrítmias sinusales y paro cardíaco ▪ Causa hemólisis en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fostato deshidrogenasa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debe administrarse con cautela en pacientes con hipersensibilidad a ella o con arritmias cardíacas ▪ Interrumpir inmediatamente en caso de signos de hemólisis ▪ No administrar a sujetos con tinnitus o neuritis óptica ▪ Las soluciones parenterales son irritantes, por ello no deben aplicarse vía subcutánea; las soluciones concentradas pueden causar abscesos si se inyectan vía intramuscular, o tromboflebitis por goteo intravenoso ▪ La absorción puede ser retardada por antiácidos que contengan aluminio ▪ La quinina retraza la absorción y aumenta las concentraciones de glucósidos cardíacos
Mefloquina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esquizonticida sanguíneo contra todas las formas de <i>Plasmodium</i> humano y gametocida contra <i>P. falciparum</i>. ▪ Bien tolerada, puede causar náuseas, vómito, mareo, reacciones neuropsiquiátricas autolimitadas; contraindicada en pacientes con historia de epilepsia y primer trimestre de embarazo 	

Artemisinina y sus derivados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esquizonticidas sanguíneos de rápida acción. Acción gametocida contra <i>P. falciparum</i>. ▪ Bien tolerado, puede inducir fiebre transitoria en 25% de los pacientes; ocasionalmente, produce bloqueo AV de primer grado; están contraindicados en el primer trimestre del embarazo. ▪ Los hechos sugieren que los derivados de la artemisinina son eficaces y seguros para tratar el paludismo no complicado. ▪ No hay ningún indicio proveniente de los ensayos aleatorios de que un derivado de la artemisinina sea mejor que los otros. ▪ En zonas de resistencia a la mefloquina, el tratamiento de combinación con un derivado de la artemisinina parece mejorar la eliminación sostenida del parásito, comparado con cualquier fármaco solo^a 	
▪ Gametocitocidas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los gametocitocidas como la primaquina, actúan sobre las formas sexuales del parásito, contribuyendo así al control de la transmisión de la enfermedad. Puede producir anorexia, náuseas, malestar epigástrico, metahemoglobinemia, si se suministra concomitantemente con sulfas. Puede producir hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. No se debe suministrar a niños de menos ocho kilos ni a embarazadas. ▪ La sulfadoxina-pirimetamina es otro gametocida de acción lenta sobre todas las formas hemáticas asexuadas, ocasionalmente puede producir trombocitopenia y pancitopenia 	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay evidencia suficiente para determinar el efecto, sobre el fracaso del tratamiento, de los fármacos antipalúdicos envasados en dosis individuales. La presentación en dosis individual, sumada a la capacitación de quien prescribe y la información del paciente, parecen mejorar la adhesión al tratamiento informada por el participante, pero estos datos provienen de ensayos con limitaciones metodológicas^b (nivel de evidencia A,1) 	

^a McIntosh HM, Olliaro P. Derivados de la artemisinina para el tratamiento del paludismo no complicado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

^b Orton L, Barnish G. Fármacos envasados en dosis individuales para el tratamiento del paludismo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Bibliografía

1. WHO (World Health Organization). 2002. World Health Report. Geneva: WHO.
2. WHO and Unicef. 2005. World Malaria Report. Geneva.
3. OPS. Informe de la Reunión sobre la iniciativa RBM en la región de la selva tropical de América del Sur. Lima, Perú, 18-22 de octubre de 1999.
4. Roll Back Malaria Partnership. 2002. Achieving Impact: Roll Back Malaria in the Next Phase. Final Report of the External Evaluation of Roll Back Malaria. Geneva.
5. Ministerio de Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Sivigila, 2004.
6. OPS. Mapa de malaria según niveles de riesgo. 2000.
7. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
8. Kreier JP. Malaria. Academic Press. New York, 1980.
9. Botero D, Restrepo M. Parasitos Humanos. 4^a ed. Bogotá: Fondo editorial CIB.
10. Payne D. Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level. Bulletin of the World Health Organization, 1988, 66: 621 - 626.

11. **World Health Organization.** Severe and complicated malaria. Second edition. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1990, 84 (Suppl. 2): 23 – 25.
12. Malaria diagnosis: Memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization, 1988, 66: 575 - 594.
13. **Organización Mundial de la Salud.** El uso de pruebas rápidas en el diagnóstico de malaria. 2004.
14. **Craig MH, Sharp B.** Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* infections. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997; 91: 279 - 282.
15. **Palmer Cj, Lindo JF, Klaskala WI, et al.** Evaluation of the optimAl test for rapid diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum Malaria. J Clin Microbiol. 1998; 36: 203 – 6.
16. **CRUCIANI M, Et.al.** Systematic review of the accuracy of the Parasight™ F test in the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria. Med Sci Monit, 2004; 10 (7): MT81-88.
17. **Moody, A.** Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites. Clinical Microbiology Reviews, January 2002, 15, (1): 66 – 78
18. **Quiñónez J, Lacharme L, Blair S.** Comparación de la prueba Parasight F con el método convencional de gota gruesa en el diagnóstico de Plasmodium falciparum en Zaragoza, Antioquia. 1996. Colombia Médica.1997; 28: 109 – 12.
19. **Mendoza N, Montoya R, García M, Padilla, C, Brúzon L, Mendoza E, Porras A.** Evaluación de campo de una prueba rápida para el diagnóstico de malaria. Biomédica. Diciembre 2001, 21 (4).
20. **Kawamoto F.** Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy with light microscope and interference filters. Lancet, 1991, 337: 200 – 202.
21. **Baird JK, et al.** Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy of QBC capillary tubes. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1992, 86:3-5.
22. **Snounou G, et al.** Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections. Molecular and Biochemical Parasitology, 1993, 58:283–292.
23. **Berry, A. et al.** Contribution of PCR-based methods to diagnosis and management of imported malaria. Med Trop (Mars). 2005; 65 (2): 176-83
24. **Segura O.** Terapia farmacológica antipalúdica en Colombia recomendaciones de consenso. Reunión sobre política de antimaláricos en Colombia 28-30 de septiembre de 2004. Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. Dirección General de Salud Pública. Grupo de Promoción y Prevención.
25. **González IJ, Padilla JC, Giraldo LE, Saravia NG.** Eficacia de amodiaquina y sulfadoxina/pirimetamina en el tratamiento de malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* en Nariño, Colombia, 1999-2002. Biomédica 2003; 23: 38-46.
26. **Castillo CM, Osorio LE, Palma GI.** Assessment of the therapeutic response of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* to chloroquine in a malaria transmission free area in Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2002; 97 (4): 559-562.
27. **Soto J, Toledo J, Gutiérrez P, Luz M, Llinás M, Cedeño N, et al.** Plasmodium vivax clinically resistant to chloroquine in Colombia. Am J Trop Med Hyg 2001; 65 (2): 90-93.
28. **Health information for international travel, 1996-97.** Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases, Division of Quarantine, 1997.
29. www.rollbackmalaria.org
30. **Olliaro P, Mussano P.** Amodiaquina para el tratamiento del paludismo (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
31. **Blair S, López ML, Piñeros JG, Álvarez T, Tobón A, Carmona J.** Eficacia terapéutica de tres esquemas de tratamiento de malaria no complicada por plasmodium falciparum, Antioquia, Colombia, 2002. Biomédica 2003; 23: 318-327.
32. **González IJ, Padilla JC, Giraldo LE, Saravia NG.** Eficacia de amodiaquina y sulfadoxina/pirimetamina en el tratamiento de malaria no complicada por plasmodium falciparum en Nariño, Colombia, 1999-2002. Biomédica 2003; 23: 38-46.
33. **Blair S, Lacharme L, Carmona J, Tobón A.** Resistencia de plasmodium falciparum a tres fármacos antimaláricos en Turbo (Antioquia, Colombia), 1988. Rev Panam Salud Pública, 2001; 9 (1): 23-29.
34. **Espinal CA, Cortés GT, Guerra P, Arias A.** Sensitivity of plasmodium falciparum to antimalarial drugs in Colombia. Am J Trop Med Hyg, 1985; 34 (4): 675-680.
35. **Osei-Akoto A, Orton L, Owusu-Ofori SPO.** Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD004529.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD004529.pub2.
36. **McIntosh HM** Cloroquina o amodiaquina combinada con sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento del paludismo no complicado (revisión Cochrane traducida), en la Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
37. **Bukirwa H, Garner P, Critchley J.** Clorproguanil-dapsone para el tratamiento del paludismo no complicado (revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
38. **Piñeros JG.** Malaria grave en un hospital de segundo nivel del Pacífico colombiano, 2001. IQEN, 2001; 6 (24): 361-366.

39. **González L, Guzmán M, Carmona J, Lopera T, Blair S.** Características clínicoepidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por malaria en Medellín, Colombia. *Acta Med Col* 2000, 25: 163-169.
40. **Adjuiq M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N.** Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet*. 2004 Jan 3; 363 (9402): 9-17.
41. **Omari AAA, Preston C, Garner P.** Artemeter más lumefantrina para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* no complicado (revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
42. **World Health Organization.** Management of severe malaria. A practical handbook 2002. http://www.who.int/malaria/docs/hbsm_toc.htm
43. **Lesi A, Meremikwu M.** Régimen de quinina de dosis inicial alta para el tratamiento del paludismo grave (Revisión Cochrane traducida). en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
44. **Omari A , Garner P.** Malaria: severe, life threatening. *Clin Evid* 2005; 14: 1-3.
45. **Stepniewska K, Day N, Babiker A, Lalloo D, Warrell D, Olliaro P, White N.** A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001; 95 (6): 637-650.
46. **McIntosh HM, Olliaro P.** Derivados de la artemisinina para tratar la malaria severa (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
47. **Pasvol G, Newton CRJC, Winstanley PA, et al.** Quinine treatment of severe falciparum malaria in African children: a randomized comparison of three regimens. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 702-713.
48. **Newton PN, Angus BJ, Chierakul W, et al.** Randomized comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 7-16.
49. **Roll Back Malaria/World Health Organization**, Geneva 2001, The use of antimalarial drug, WHO/CDS/RBM/2001.33.
50. **Mathur A, Duke T, Kukuruzovic R, South M.** Soluciones salinas hipotónicas contra isotónicas para los líquidos intravenosos en el tratamiento de las infecciones agudas (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
51. **Meremikwu M, Logan K, Garner P.** Medidas antipiréticas para tratar la fiebre en el paludismo (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
52. **Orton I, Garner P.** Fármacos para el tratamiento del paludismo no complicado en mujeres embarazadas (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
53. **Garner P, Gülmezoglu AM.** Fármacos para la prevención de enfermedades palúdicas en embarazadas y muerte neonatal (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
54. **Boland P.** Drug resistance in malaria 2001. World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. <http://www.who.int/emc>
55. **Yeung S, White NJ.** How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. *Trop Med Int Health*. 2005 Feb; 10 (2): 121-38. Review.
56. **World Health Organization.** Assessment of Therapeutic Efficacy of Antimalarial Drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission. Geneva, 1996.
57. **A. Bosman, C. Delacollette, P. Olumese, R. G. Ridley, A. Rietveld, R. Shretta, A. Teklehaimanot.** The Use of Antimalarial Drugs World Health Organization, Geneva WHO, 2001 <http://www.rbm.who.int>
58. **Prasad K, Garner P.** Esteroides para el tratamiento del paludismo cerebral (revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
59. **Okoromah CAN, Afolabi BB Manitol y otros diuréticos osmóticos como complementos para el tratamiento del paludismo cerebral (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).**
60. **Meremikwu M, Smith HJ.** Transfusión de sangre para el tratamiento de la anemia palúdica (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
61. **Padmaja UK, Adhikari P, Periera P.** Experience with quinine in falciparum malaria. *Indian J Med Sci*. 1999 Apr; 53 (4): 153-7.
62. **Dondorp AM, Chau TT, Phu NH, Mai NT, Loc PP, Chuong LV, Sinh DX, Taylor A, Hien TT, White NJ, Day NP.** Unidentified acids of strong prognostic significance in severe malaria. *Crit Care Med*.