Libertad y Orden
Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

GUÍA PARA LA ATENCIÓN CLÍNICA INTEGRAL DEL PACIENTE CON MALARIA

PLAN NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
Salud es vida y la vida un derecho de todos y todas

Ministerio de la Protección Social
República de Colombia
Dirección General de Salud Pública

Instituto Nacional de Salud

Organización Panamericana de la Salud OPS/ OMS
Convenio de Cooperación Técnica con el Ministerio de la Protección Social Nro. 256 de 2009 y Nro. 237 de 2010

Guía para Atención Clínica Integral del paciente con malaria

Bogotá, 2010

MAURICIO SANTA MARIA SALAMANCA
Ministro de Protección Social

BEATRIZ LONDOÑO SOTO
Viceministra de Salud y Bienestar

LENNIS ENRIQUE URQUIJO VELASQUEZ
Director General de Salud Pública

JUAN GONZALO LÓPEZ CASAS
Director Instituto Nacional de Salud

VICTOR HUGO ÁLVAREZ CASTAÑO
Subdirector de Vigilancia y Control en Salud Pública

GLORIA REY BENITO
Subdirectora Red Nacional de Laboratorios
Líder de Elaboración

ROBERTO MONTOYA ARAÚJO
Consultor Nacional OPS/OMS

Colaboradores

JULIO CESAR PADILLA RODRÍGUEZ
Coordinador Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV) MPS

JOSE PABLO ESCOBAR VASCO
Consultor Nacional OPS/OMS

NOHORA MARCELA MENDOZA
Referente Técnico Red Nacional de Labororatorios de malaria INS

OLGA LUCIA OSPINA
Grupo de Parasitología INS

DIANA PATRICIA ROJAS ÁLVAREZ
Subdirección Vigilancia y Control en Salud Pública INS

Panel de Expertos:

CARLOS ALVAREZ

SILVIA BLAIR TRUJILLO
Coordinadora Grupo de investigaciones en Malaria Universidad de Antioquia

ELVIS DEL TORO
Médico Programa ETV Departamento Administrativo de Salud del Chocó

LYDA OSORIO
Investigadora Universidad del Valle y Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas Calí

MARCOS RESTREPO ISAZA
Investigador Instituto Colombiano de Medicina Tropical Medellín

ALBERTO TOBON CASTAÑO
Investigador Grupo Malaria Universidad de Antioquia

TABLA DE CONTENIDO

GLOSARIO **9**

ABREVIACIONES **13**

1 ANTECEDENTES **15**
1.1 OBJETIVO Y AUDIENCIA OBJETO DE LA GUÍA 16
1.2 MÉTODO PARA DESARROLLAR LA GUÍA 16

2 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS **18**

3 DIAGNÓSTICO DE LA MALARIA 20
3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO 20
3.2 DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO POR LABORATORIO 21
3.2.1 Diagnóstico por microscopía 21
3.2.2 Las pruebas rápidas de diagnóstico 22
3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL 23

4 TRATAMIENTO DE LA MALARIA EN COLOMBIA **25**
4.1 CRITERIOS PARA DEFINIR EL ESQUEMA TERAPÉUTICO 25
4.2 RESISTENCIA A LOS ANTIMALÁRICOS 26
4.3 TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA PRODUCIDA POR P. FALCIPARUM 28
4.3.1 Esquema de tratamiento de primera línea 28
4.3.2 Esquema de tratamiento de segunda línea 30
4.4 TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA PRODUCIDA POR P. VIVAX 31
4.4.1 Manejo de recrudescencias y recaídas en malaria por P. vivax 34
4.5 TRATAMIENTO DE LA MALARIA MIXTA NO COMPLICADA 36
4.6 TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA PRODUCIDA POR P.MALARIAE Y P OVALE 37
4.7 SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DE MALARIA NO COMPLICADA 37
4.8 TRATAMIENTO DE LA MALARIA EN EL EMBARAZO 38
4.8.1 Tratamiento del episodio de malaria en la embarazada 38
4.8.2 Seguimiento de la embarazada con malaria 40
4.9 TRATAMIENTO DE MALARIA EN MENORES DE 2 AÑOS 41
4.10 TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA 41
4.10.1 Evaluación clínica del paciente con malaria complicada 43
4.10.2 Tratamiento antimalárico específico en malaria complicada 48
4.10.3 Manejo de las complicaciones y cuidados de soporte 52
4.10.4 Manejo de la malaria complicada en el embarazo 54
4.10.5 Manejo de pacientes con hiperparasitemia 55
4.10.6 Tratamiento de la malaria por P. vivax complicada 56

5 VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA **57**
5.1 NOTIFICACIÓN E INVESTIGACIÓN DE CASOS 57
5.2 VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMALÁRICOS 58
5.3 VIGILANCIA DE REACCIONES ADVERSAS A LOS ANTIMALÁRICOS 58

6 EVALUACIÓN DE LA GESTIÓN EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO **59**

BIBLIOGRAFÍA **61**

ANEXOS **65**

LISTA DE CUADROS Y TABLAS

Página

Cuadro 1. Características de la infección en *P. vivax* y *P. falciparum* 19

Cuadro 2. Esquema de primera línea para el tratamiento de la malaria no complicada por P.falciparum en Colombia. 29

Cuadro 2a. Dosificación de Artemether + lumefantrine según peso y edad 30

Cuadro 3. Esquema de segunda línea para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en Colombia 31

Cuadro 4. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada 33

Cuadro 4a. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada. Número de tabletas por edad y peso. 33

Cuadro 4b. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada con administración de primaquina durante 7 días. Número de tabletas por edad y peso. 34

Cuadro 4c. Tratamiento de las recaídas en malaria por *P. vivax* 35

Cuadro 5. Tratamiento de la malaria producida por la asociación *P.falciparum/ P.vivax* no complicada 36

Cuadro 6 Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en el embarazo 39

Cuadro 7 Hallazgos clínicos y de laboratorio que clasifican el caso de malaria como malaria complicada 42

Cuadro 8. Signos de peligro de malaria complicada 43

Cuadro 9 Primera línea de tratamiento para la malaria complicada 49

Cuadro 10 Segunda línea de tratamiento para la malaria complicada Medicamento y presentación 51

Cuadro 11. Manejo clinico inmediato de manifestaciones de malaria complicada 53

GLOSARIO

Ciclo eritrocítico: Ciclo de vida del parásito de la malaria en los glóbulos rojos del hospedero (desarrollo intraeritrocítico) desde la invasión del merozoito a la ruptura del esquizonte. Dura aproximadamente 48 horas *en P. falciparum* y *P. vivax*.

Ciclo pre eritrocítico: El ciclo del parásito de la malaria cuando entra en el higado del hospedero. Seguido a la inoculación por el mosquito, los esporozoitos invaden células parenquimatosas en el hígado y se multiplican en los hepatocitos for 5-12 dias, formando los esquizontes hepáticos. Entonces los esquizontes se rompen liberando merosomas que contiene cada uno los merozoitos los cuales invaden la corriente sanguínea y los glóbulos rojos

Combinación terapéutica: Combinación de dos o más antimaláricos con mecanismos de acción no relacionados

Combinación terapéutica con derivados de artemisinina (CTDA): Una combinación de artemisinina o uno de sus derivados con otro antimalárico.

Cura: Eliminación de los síntomas y de las formas asexuales del parásito de la malaria

Cura radical: En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, la cura radical comprende la cura como ya fue definida además de la prevención de las recaídas.

Formas de anillo: Parásitos de malaria intraeritrociticos, usualmente conocidos como trofozoitos jóvenes con forma de anillo, algunos tienen pigmento malarico pero en general solo citoplasma y cromatina.

Esporozoitos: formas móviles de los parásitos de la malaria que son infectivos para los humanos al ser inoculados por hembras de mosquitos al alimentarse de sangre. Los espórozoitos invaden los hepatocitos.

Esquizontes: Formas maduras de parásitos de la malaria en las células hepáticas (esquizontes hepáticos) o en glóbulos rojos (esquizontes eritrocíticos) que están bajo división celular. Este proceso se llama esquizogonia.

Gametocitos: Estadios sexuales del parásito de la malaria presente en los glóbulos rojos del huésped, los cuales son infectivos para el mosquito

Hipnozoitos: Estadios hepáticos persistentes del *P. vivax* y *P. ovale* que se mantienen en los hepatocitos del huésped por un intervalo (3-45 sermanas) antes de madurar a esquizontes hepáticos. Estos a su vez liberan merozoitos que infectarán glóbulos rojos. Los hipnozoitos son la fuente de las recaídas.

Malaria cerebral: Malaria con coma persistente por más de 30 minutos después de una convulsión se considera ser malaria cerebral. (escala de Glasgow<11, escala de Blantyre<3).

Merozoitos*:* Parásitos liberados en la corriente sanguínea cuando un esquizonte hepático o eritrocítico se rompoe. Los merozoitos invaden entonces los glóbulos rojos.

Monoterapia: Tratamiento antimalárico con un único medicamento. También un único componente activo o una combinación sinergista de dos componentes con un mecanismo de acción relacionado (como la sulfadoxina-pirimetamina).

Parasitemia asexual: La presencia de parásitos asexuales (trofozoitos y esquizontes) en los glóbulos rojos del hospedero. El nivel de parasitemia se puede expresar de distintas formas: el porcentaje de glóbulos rojos infectados,cuando se hace recuento en un extendido el número de celulas infectadas por unidad de volumen de sangre, el número de parásitos vistos en un campo microscópico o el número de parásitos visto por 200-1000 glóbulos blancos en el examen de la gota gruesa.

Pigmento malárico (hemozoina): Un pigmento granular café oscuro formado por parásitos de la malaria como producto del catabolismo de la hemoglobina. El pigmento es evidente algunas veces en anillos, en trofozoitos maduros, esquizontes y gametocitos.

Plasmodio (Plasmodium): Protozoario parásito que infecta diferentes clases de vertebrados; entre más de 175 especies existentes, cuatro son las que con mayor frecuencia infectan al hombre: *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale y P. malariae*.

Presión de selección: La resistencia a los antimaláricos aparece y se disemina debido a la ventaja de sobrevivencia selectiva que los parásitos resistentes tienen en presencia de antimaláricos a los que ellos son resistentes.

Pruebas de diagnóstico rápido (RDT): Una prueba diagnóstica en formato de tira diagnóstica, tarjeta o cassette en la cual lineas de colores indican que los antígenos del parásito presentes en la sangre han sido detectados.

Recaída: La reaparaición de parasitemia asexual en malaria por *P. vivax* y *P. ovale* derivada de formas hepaticas persistentes. Las recaídas ocurren cuando la infección sanguínea ha sido eliminada pero los hipnozoitos persisten en el hígado y maduran a esquizontes hepáticos después intervalos variables de tiempo.

Recrudescencia: La reaparición de parasitemia asexual después de tratamiento con persistencia de la misma infección que causó la enfemedad original. Se debe

a la limpieza incompleta de la parasitemia con el tratamiento y por lo tanto es diferente a la recaída por *P. vivax* y *P. ovale.*

Resistencia a medicamentos: Susceptibilidad reducida del agente causal de la malaria a los diferentes antimaláricos. La resistencia a los antimaláricos se disemina debido a la selección de parásitos con mutaciones genéticas o amplificaciones de genes que confieren reducción de la susceptibilidad. Estrictamente hablando la resistencia solo puede documentarse in vitro. La resistencia a los antimaláricos no necesariamente es lo mismo que falla terapéutica, que es la falla para clarear la parasitemia y/ o resolver los síntomas clínicos a pesar de la administración de un antimalárico. De forma que mientras que la resistencia puede llevar a falla terapéutica, no todas las fallas terapéuticas son debidas a resistencia. Las fallas terapéuticas también pueden resultar de dosis incorrecta, pobre calidad del medicamento, interacciones con otros medicamentos o deficiencias en la absorción.

ABREVIACIONES

TCDA	Terapia combinada con derivados de la artemisinina
AL	Artemeter - lumefantrine
AQ	Amodiaquina
AS	Artesunato
AS+AQ	Artesunato + amodiaquina
AS+MQ	Artesunato + mefloquina
AS+SP	Artesunato + Sulfadoxina-pirimetamina
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CQ	Cloroquina
EPS	Empresa Promotora de Salud
G6FD	Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
HRP2	Proteina rica en histidina 2
IC_{50}	Concentración inhibitoria 50
INS	Instituto Nacional de Salud
IPS	Institución Prestadora de Servicios
MPS	Minsiterio de la Protección Social
MQ	Mefloquina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
pLDH	Deshidrogenasa láctica del parásito
PRD	Pruebas de diagnóstico rápido
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PQ	Primaquina
SGSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SP	Sulfadoxina- pirimetamina
SIVIGILA	Sistema de Vigilancia en Salud Pública

1. ANTECEDENTES

La malaria es una enfermedad de alto poder epidémico que es endémica en una gran parte del territorio nacional, en áreas localizada por debajo de los 1.500 m.s.n.m. En el país, aproximadamente 12 millones de personas habitan en zonas de riesgo para transmisión de esta enfermedad. Si bien la mortalidad por malaria ha disminuido en Colombia, la morbilidad por esta enfermedad se mantiene elevada, con un registro nacional de aproximadamente 150.000 casos anuales. En el país hay un predominio de malaria por *P. vivax*, pero la proporción de casos de malaria por *P. falciparum* es una de las más altas entre los países del continente (30%). De esta forma, la malaria es una de las enfermedades infecciosas más importantes en Colombia y constituye un evento cuya vigilancia, prevención y control revisten especial interés en salud pública.

El número de muertes por malaria registradas por el DANE, mediante certificados de defunción, ha oscilado en la última década (1999-2009) entre 65 - 165 muertes al año. Los registros de la notificación semanal del SIVIGILA revelan cifras de mortalidad entre 20 - 60 muertes al año. Tratándose de un evento en el que el tratamiento es altamente eficaz cuando iniciado opotunamente, la prevención de la mortalidad por malaria tiene que ser un objetivo prioritario en la atención de esta enfermedad.

El diagnóstico y tratamiento son los elementos fundamentales de la Estrategia Global de Control de la Malaria. La detección precoz de los casos y la administración de tratamiento, además de ser una medida altamente efectiva en términos de atención individual, con rápida reducción de la incapacidad y cura en 100% de los casos oportunamente detectados, es en términos colectivos, la acción más importante de prevención primaria e interrupción de transmisión en el control de la malaria.

Debido entonces al alto valor epidemiológico que tiene el tratamiento adecuado de cada caso de malaria, el riesgo de fenómenos como la resistencia que atenta contra las posibilidades de control y las particularidades inherentes a la consecución y uso de los medicamentos, los Ministerios de Salud en los países establecen políticas específicas para el manejo de esta enfermedad.

Las acciones de diagnóstico y tratamiento de la malaria en Colombia están incluídos dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS) del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSS). El Ministerio de la Protección Social adquiere los medicamentos para tratamiento de la malaria y los distribuye de forma gratuita a través de las instituciones rectoras de la salud pública en cada entidad territorial. Los actores responsables por la prestación de los servicios en las zonas

endémicas de malaria deben coordinar acciones para que la población tenga acceso gratuito a diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

En cumplimiento del Acuerdo 117 de 1998, del Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud, en el año 2000, por medio de la Resolución 412, el Ministerio de Salud adoptó las normas técnicas y guías de atención para el manejo de las enfermedades de interés en Salud Pública.

En los últimos 10 años se han introducido cambios en los esquemas terapéuticos y nuevos medicamentos para malaria en Colombia y se han dado nuevas recomendaciones internacionales sobre terapéutica[24]. En este período el país ha participado en iniciativas regionales y proyectos conjuntos con países vecinos que han impulsado cambios en las políticas de tratamiento. La Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimaláricos (RAVREDA), que se desarrolló en el marco de la Iniciativa Amazónica contra la Malaria (AMI), apoyada por USAID y coordinada por OPS, promovió entre el 2002 y el 2007 cambios importantes en las políticas de antimaláricos en todos los países amazónicos. De igual forma, en los últimos años, los proyectos financiados por el Fondo Global han ayudado ha implementar estas políticas en varios países de la Región. En Colombia estas iniciativas, coordinadas por el Ministerio de la Protección Social, promovieron la implementación del uso de combinaciones terapéuticas con derivados de artemisinina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*. La presente Guía difunde estas recomendaciones, revisa recomendacones terapéuticas en temas como malaria complicada, promueve conductas para una detección oportuna y manejo de casos con de signos de alarma y en general actualiza todos los aspectos de dignóstico y tratamiento de esta enfermedad en el país.

1.1 OBJETIVO Y AUDIENCIA OBJETO DE LA GUÍA

El Ministerio de la Protección Social, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud y de expertos nacionales, elaboró esta Guía de Atención Clínica de la Malaria, con el objeto de actualizar y unificar conductas para el diagnóstico y tratamiento adecuado de la malaria, que contribuyan a prevenir las complicaciones, la mortalidad y a lograr la reducción de la transmisión de esta enfermedad en el país.

1.2 MÉTODO PARA DESARROLLAR LA GUÍA

La elaboración de esta Guía de Atención Clínico partió de la revisión de la Guía de Atención de la Malaria elaborada por el Ministerio de Salud en el año 2001 y adoptada mediante la Resolución 412; y del documento Guías de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades en la Salud Pública, elaborado por la Universidad Nacional en el marco del Programa de Apoyo a la Reforma de Salud.

La actualización de los esquemas terapéuticos se basó en la revisión de los resultados de estudios de eficacia terapéutica de antimaláricos realizados en los últimos años en el país y en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Gran parte del contenido sobre aspectos clínicos y farmacológicos se basó en el documento titulado "Guía para el Tratamiento de la Malaria", elaborado por la Organización Mundial de la Salud en el año 2006[24].

Una versión preliminar del documento fue elaborada entre septiembre y noviembre de 2009 y fue revisada por un grupo de expertos nacionales durante una reunión técnica. Los los procedimientos y anexos relacionados con el diagnóstico parasitológico y control de calidad fueron revisados con profesionales de la cabeza de la Red Nacional de Laboratorios en Instituto Nacional de Salud.

Además de presentar las recomendaciones para el manejo clínico de la malaria en Colombia, el documento, en el Anexo 0 hace referencia a los aspectos más importantes de la gestión de los distintos actores del Sistema con relación a la detección, vigilancia y manejo de esta enfermedad.

2 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La Malaria es una enfermedad causada por protozoarios del genero *Plasmodium*. Las especies de *Plasmodium clásicamente reconocidas* como causantes de malaria humana son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae y P. ovale* , pero en los últimos años en países del Asia se ha incrementado el reporte de casos de malaria por *P. Knowlesi*. Los *Plasmodium* son transmitidos al hombre por mosquitos hembras del género *Anopheles*, que estando infectados, al picar, inoculan los esporozoitos, forma infectante del parásito. La transmisión también puede ocasionalmente ocurrir por inoculación directa de glóbulos rojos infectados por vía transfusional, como transmisión vertical de una madre infectada al feto y en forma casual por pinchazos con jeringas contaminadas. Tres de los parásitos causantes de malaria son encontrados exclusivamente en humanos: *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale.* El *P. malariae* es encontrado también en simios africanos. En Colombia aproximadamente 70% de los casos son por *P. vivax* y prácticamente todo el resto de la notificación es por *P. falciparum*. El reporte de casos de malaria por *P. malarie* en nuestro medio es muy escaso. Malaria por *P. ovale* ha sido reistrada en casos importados de Africa y, si bien este tipo de malaria ha sido descrita en Colombia[14] , se considera que no existe transmisión en el país.

Las características clínicas de la malaria dependen de la especie de *Plasmodium*, del número de parásitos y del estado inmunitario del hospedero humano. 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 24, 48 ó 72 horas, según la especie de *Plasmodium* (Cuadro 1). En el pasado, dicho comportamiento de la fiebre llevó a denominar la infección por cada especie según las características de la fiebre: *P. vivax*: terciana benigna o terciana simple, *P. malariae*: fiebre cuartana, *P. falciparum*: terciana maligna o subterciana. Esa clásica periodicidad de los paroxismos se desarrolla solo si el paciente no es tratado hasta que la infección llega a ser sincronizada, de forma que un suficiente número de eritrocitos conteniendo esquizontes maduros se rompen simultánemente[23]. Sin embargo la fiebre intermitente es normalmente ausente al comienzo de la enfermedad. Los primeros síntomas son poco específicos y similares a los de una infección sistémica de origen viral: dolor de cabeza, debilidad, fatiga, malestar abdominal y dolores en articulaciones y músculos. 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. Seguidamente, asciende la temperatura hasta desaparecer el escalofrío, apareciendo el período febril, cuya duración es de más o menos 6 a 8 horas. Este período febril suele acompañarse de los otros síntomas. Después de la fiebre, se presenta abruptamente sudoración profusa, la temperatura cae hasta su valor normal y desaparecen los síntomas. Al terminar la

Escalofrio con temblor... 30 minutos
Fiebre.....6 a 8 horas
Sudoración profusa..... minutos
Asintomatico !!!

sudoración el paciente entra en un período asintomático, durante el cual se siente mejor y aun puede reanudar sus actividades hasta el próximo acceso febril.

Cuadro 1. Características de la infección en *P. vivax* y *P. falciparum*[23]

Aspecto	P. vivax	P.falciparum
Fase pre-eritrocitica (dias)	6-8	5.5-7
Periodo prepatente (dias)	11-13	9-10
Periodo de incubación (días)	15d o hasta 6 -12 meses	12 (9-14)
Gametocitemia (dias post-prepatente)	1-3[19]	7-15[19]
Ciclo eritrociticos (horas)	48	48
Parasitemia por ul (mm3)		
Promedio	20.000	20.000 – 500.000
Máximo	50.000	2.000.000
Ataque primario	Moderado-severo	Severo en no inmunes
Paroxismos de fiebre (horas)	8-12	16-36 o más largos
Recaidas	Si	No existen
Eritrocitos parasitados	Reticulocitos	Todos
Merozoitos por esquizonte	12- 24	8 - 32

En este estado de la enfermedad, cuando no hay evidencia de disfunción de organos vitales, la letalidad es baja siempre que se provea tratamiento rápido y efectivo. Pero si son usados medicamentos inefectivos o si el tratamiento se retarda en su inicio (especialmente en malaria por *P. falciparum*) la carga de parasitos continua aumentando y puede desencadenarse una malaria complicada[24]. El paciente puede en pocas horas progresar a una enfermedad grave, con una o más de las siguientes manifestaciones: coma, acidosis metabólica, anemia severa, hipoglicemia, falla renal aguda o edema agudo del pulmón. En este estado, la letalidad en personas que reciben tratamiento antimalárico puede llegar a ser de 15-20%. Si no se trata, la malaria complicada es casi siempre fatal[24].

En la malaria por *P. vivax* la reactivación de las formas de hipnozoitos en el hígado lleva a nuevos episodios clínicos denominados recaídas. Los factores desencadenantes pueden ser resfriados, fatiga, trauma, embarazo, infecciones incluyendo malaria falciparum intercurrente y otras enfermedades[23] . Estos nuevos episodios, que se presentan entre los 2 – 6 meses posteriores al cuadro inicial, contribuyen de forma importante a la perpetuación de la endemia por esta forma de malaria. Los síntomas prodrómicos de dolor de cabeza, dolor de espalda, nauseas y malestar general pueden ser muy leves o estar ausentes en las recaídas.

3 DIAGNÓSTICO DE LA MALARIA

El diagnóstico de malaria se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, que con una adecuada anamnesis y examen físico pueden orientar con alto grado de certeza sobre la sospecha de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se hace únicamente mediante la visualización del parasito en muestras de sangre o la detección de antígenos parasitarios mediante pruebas rápidas. A continuación se resumen los principales criterios clínicos y epidemiológicos.

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO

Criterios clínicos

- Historia de episodio malárico en el último mes.
- Fiebre actual o reciente (menos de una semana)
- Paroxismos de escalofríos intensos, fiebre y sudoración profusa.
- Cefalea, síntomas gastrointestinales, mialgias, artralgias, náuseas, vómito.
- Anemia.
- Esplenomegalia.
- Evidencia de manifestaciones severas y complicaciones de malaria por *P. falciparum*

Criterios epidemiológicos

- Antecedentes de exposición, en los últimos 15 días, en áreas con transmisión activa de la enfermedad (ocupación, turismo, desplazamientos etc.).
- Nexo epidemiológico (tiempo y lugar) con personas que hayan sufrido malaria.
- Antecedentes de hospitalización y transfusión sanguínea.
- Antecedentes de medicación antimalárica en las últimas cuatro semanas.

3.2 DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO POR LABORATORIO

3.2.1 Diagnóstico por microscopía

El diagnóstico parasitológico puede realizarse mediante microscopía, con el exámen de gota gruesa o de extendido de sangre periférica o mediante técnicas inmunocromatográficas. El exámen de gota gruesa es el método diagnóstico más ampliamente difundido para el diagnóstico de la malaria y el recomendado como primera opción en el proceso diagnóstico. La gota gruesa consiste en el exámen al microscopio de una gota de sangre obtenida mediante punción digital de un dedo de la mano o del pie sobre una lámina portaobjetos.

El examen microscópico permite identificar formas y características parasitarias o estadíos, presencia o ausencia de granulaciones del glóbulo rojo y con el conjunto de hallazgos se logra diagnósticar tanto género (*Plasmodium*) como la(s) especie (s) implicada(s) en la infección y determinar la parasitemia. Realizada de forma adecuada, la gota gruesa tiene mayor sensibilidad que el extendido y que las pruebas rápidas. Todo esto hace que sea la primera alternativa para los servicios de salud. El *Plasmodio* puede ser detectado en la gota gruesa con bajas densidades parasitarias, del orden de 5 – 10 parásitos / µl de sangre. El recuento parasitario es necesario para la evaluación clínica del paciente.

En el anexo 0 se presentan recomendaciones sobre los procedimientos de laboratorio para la realización de la gota gruesa y el extendido de sangre periférica.y el anexo 0 presenta una síntesis de conceptos relacionados con parasitología y microscopía en malaria que han sido cuidadosamente revisados por considerarlos, de gran utilidad para un mejor uso clínico de estos exámenes y un adecuado manejo de los casos.

Para considerar el exámen de gota gruesa como negativo, es necesario que hayan sido leídos, al menos 200 campos microscópicos. En general se recomienda que ante un caso probable de malaria con gota gruesa negativa, el exámen debe ser repetido dentro de las siguientes 24 horas. Esto es especialmente importante en situaciones donde pueda tratarse de infección por *P. falciparum*, donde los parásitos son secuestrados en los capilares en un 50% del ciclo eritrocítico y por lo tanto no siempre están presentes en la sangre periférica[23]. Otras razones frecuentes para no encontrar parásitos (cuando el cuadro clínico es sugestivo de malaria) son que el paciente haya tomado antimaláricos o que los parásitos sean escasos como para ser detectados en sangre periférica.

Por otra parte, al examinar la gota gruesa hay que tener cuidado de no confundir artefactos o plaquetas sanguíneas con parásitos de malaria, lo que puede llevar a un diagnóstico equivocado y a ignorar posibles diagnósticos diferenciales. Los errores más frecuentes de este tipo se describen en el anexo 0.

El hallazgo de muy escasas formas compatibles con parásitos debe ser debidamente explicado por escrito en el reporte de laboratorio. El diagnóstico basado en el hallazgo de parasitemias muy bajas debe ser confirmado. Cuando se detecten menos de 100 parásitos por µL ,es decir equivalente a 2-3 parasitos en toda la placa debe repetirse la lámina en un periodo de 8 a 12 horas. En tales circunstancias reportar una lámina como positiva sin informar el reducido número de forma parasitarias que fueron observadas, puede llevar a un médico no familiarizado con la malaria a desconocer otros diagnósticos diferenciales (3.3) y retardar el adecuado manejo de otra patología, lo que puede tener consecuencias lamentables.

Los errores en el diagnóstico de la malaria tienen implicaciones serias en la atención individual y cuando ocurren de forma sistemática tienen efectos epidemiológicos que comprometen los esfuerzos de control. Es necesario por lo tanto, que los prestadores de servicios y laboratorios en los diferentes niveles conozcan y cumplan a rigor las disposiciones sobre el Sistema de gestión de calidad de la microscopía en malaria, coordinado en el país por el Insituto Nacional de Salud (Anexo 0).

El anexo 11 presenta consideraciones sobre las funciones de los distintos actores del SGSSS con respecto a la oferta de servicios, la detección precoz y la calidad de la atención en el diagnóstico de la malaria.

3.2.2 Las pruebas rápidas de diagnóstico

Las pruebas rápidas de diagnóstico (PRD) son dispositivos que detectan antígenos de los parásitos en una pequeña cantidad de sangre, usualmente entre 5 – 15 µL. Consisten en un ensayo inmunocromatográfico con anticuerpos monoclonales impregnados en una tira diagnóstica, dirigido contra el antígeno del parásito presente en la sangre del paciente. El resultado, usualmente una linea de color, es obtenido entre 5 a 20 minutos. Las pruebas rápidas no requieren una inversión capital o electricidad, son simples de realizar y fáciles de interpretar[22].

Las PRD son una alternativa importante en muchas situaciones donde no es posible garantizar una microscopia de alta calidad o el mantenimiento de una estructura de red. Por su rapidez en el diagnóstico y su fácil transporte, han sido útiles en la atención de brotes y epidemias, para la búsqueda activa de casos de malaria y en general como alternativa a la gota gruesa en localidades donde no es viable la implantación de un puesto de microscopia. La selección entre la microscopía y las pruebas rápidas pasa por un análisis de costos y viabilidad de capacitación y sostenimiento de la microscopía. También las pruebas rápidas pueden ser de utilidad como complementariedad del diagnóstico microscópico ante la duda de una de las especies de *Plasmodium s.p.* observadas al microscopio, en bancos de sangre como prueba de tamizaje a donantes

La mayoría de las PRD disponibles solamente detectan *P. falciparum*, pero hay ya varios productos que diferencian infecciones por *P. falciparum* de infecciones por alguna de las otras tres especies. La proteina rica en histidina 2 (HRP2) es el antígeno usado por mayor cantidad de las alternativas disponibles y es una proteína específica para *P. falciparum*. Algunas pruebas incluyen además, la detección de la enzima aldolasa específica del género, lo que permite, junto con los monoclonales para la HRP2, diferenciar entre infecciones por *P. falciparum* de infecciones por alguna de las otras especies. El otro grupo grande de pruebas rápidas se basan en la detección de la enzima Deshidrogenada Láctica del parásito (pLDH). Hay anticuerpos monoclonales para detección de pLDH de *Plasmodium spp* (pan-malaria) o específicos para *P. falciparum* y para *P. vivax*. También hay productos que combinan HRP2 y pLDH pan-malaria, lo que permite diferenciar *P. falciparum* de otras especie[22] .

En general se considera que para ser adecuadas para el diagnóstico, la OMS recomienda que las PRD tengan una sensibilidad mayor o igual de 95% [27]. La mayoría de las pruebas disponibles hoy cumplen esa característica para *P. falciparum*, pero no para las otras especies[22]. La sensibilidad disminuye ante densidades parasitarias menores de 500 / µL en infecciones por *P. falciparum* y en menos de 5.000/µL en infecciones por *P. vivax*[22].

Resultados falsos positivos pueden ocurrir en un bajo porcentaje de las pruebas. Reacción cruzada con factor reumatoideo genera una linea falsa positiva, pero el remplazo de IgG con IgM en productos más reciente reduce ese problema[22]. Los falsos negativos pueden ocurrir por deleción o mutación del gen que codifica para HRP2[22], y este es un aspecto importante a considerar en algunas regiones donde puedan predominar poblaciones de parásitos con estas características. Se ha sugerido que anticuerpos anti HRP2 puedan explicar la negatividad de algunas pruebas a pesar de una parasitemia significativa[22].

El desempeño de las pruebas rápidas depende de aspectos que van desde la calidad en la fabricación, la conservación adecuada de este insumo durante el transporte y el almacenamiento (los fabricantes normalmente recomiendan que el grado óptimo de temperatura sea entre 4- 30 ºC [22]); su adecuada manipulación y uso en campo. El anexo 0 presenta por lo tanto consideraciones importantes a tener en cuenta sobre la gestión en el manejo de este insumo y las responsabilidades en este sentido para los distintos actores del Sistema.

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un cuadro febril compatible con malaria y que reuna los criterios epidemiológicos debe hacerse la confirmación laboratorial mediante la realización de la gota gruesa. Si la gota gruesa es negativa y la sospecha clínica continúa, el exámen microscópico debe repetirse a las 8, 12 o 24 horas dependiendo de la situación (ver flujograma en Anexo **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Simultáneamente a la insistencia en la confirmación laboratorial, debe iniciarse al análisis de otras posibilidades diagnósticas.

El diagnóstico clínico diferencial de malaria se debe realizar con una gran variedad de cuadros febriles infecciosos que tienen un curso agudo y manifestaciones clínicas generales. En especial es importante considerar cuadros que cursan con fiebre y esplenomegalia, sin embargo los síntomas iniciales pueden ser sugestivos incluso de cuadros virales como influenza u otro cuadro viral autolimitado.

Entre las enfermedades que son importantes considerar dependiendo del cuadro, cabe mencionar la leishmaniasis visceral, la toxoplasmosis aguda, fiebre tifoidea, endocarditis infecciosa, la enfermedad de Chagas en fase aguda, tuberculosis miliar, brucelosis y arbovirosis como dengue. Cuando el cuadro cursa con ictericia, especialmente en un caso compatible con malaria complicada, habría que considerar como diagnóstico diferencial la posibilidad de una hepatitis grave, leptospirosis ictero-hemorrágica, fiebre amarilla, septicemias o colangitis. En el Anexo 0 se presentan tablas con características clínicas de posibles diagnósticos diferenciales. Debe destacarse que en áreas endémicas, donde la prevalencia de malaria puede ser alta, la presencia de pocos parásitos no implica que el cuadro clínico sea necesariamente exclusivo por la infección por *Plasmodium*.

En los menores de 5 años, la estrategia **AIEPI** consituye una herramienta esencial para el abordaje de los casos febriles. En Colombia, la Estrategia incluye a la malaria entre los eventos a evaluar en el componente de fiebre, incorporando las recomendaciones terapéuticas de esta Guía. El seguimiento de los procedimientos de AIEPI para evaluar, clasificar y tratar garantiza la detección y manejo oportuno de casos con cuadros febriles de diversa etiología que deben recibir medidas inmediatas y orienta sobre el diagnostico diferencial de los principales eventos infecciosos en los menores de 5 años. El abordaje integral promovido por AIEPI permite la detección oportuna de otras comorbilidades y factores determinantes. El Anexo 0 presenta el cuadro de procedimientos para la atención del paciente con fiebre en AIEPI.

4 TRATAMIENTO DE LA MALARIA EN COLOMBIA

El tratamiento antimalárico debe iniciarse tan pronto se obtenga la confirmación parastiológica con el exámen de la gota gruesa o mediante pruebas inmunocromatográficas (ver flujograma en el Anexo **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Salvo en situaciones especiales, en general debe evitarse la administración de tratamientos bajo presunción clínica. Por lo tanto, el énfasis en la gestión por parte de entidades territoriales, aseguradoras e IPS debe estar en ampliar la red de servicios para proveer diagnóstico parasitológico y tratamiento de fácil acceso en todos los focos de transmisión de malaria. Considerando las características epidemiológicas de la malaria en Colombia y las características del Sistema de Salud, los objetivos de la política de tratamiento de la malaria en el país son:

- 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
- 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 (P. vivax).
- El control de la transmisión de la enfermedad, mediante la curación radical de la infección malárica, evitando así la infección de los anofelinos vectores.

4.1 CRITERIOS PARA DEFINIR EL ESQUEMA TERAPÉUTICO

El Ministerio de la Protección Social define, con base en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud[24] y en los hallazgos de estudios de eficacia terapéutica realizados en el país y en la Región, los esquemas de tratamiento más adecuados para el manejo de la malaria en Colombia y adquiere y distribuye los medicamentos de forma gratuita.

Durante la atención del paciente la selección del esquema terapéutico debe hacerse entre los esquemas oficialmente establecidos mediante esta Guía para el País, observando los siguientes criterios básicos:

- Independiente de la especie de plasmodio se debe establecer primero si se esta ante un paciente con una malaria no complicada, una malaria con posibilidades de complicarse es decir la presencia de algunos signos de peligro y /o una malaria grave

- Identificación de la especie de *Plasmodium* causante de la infección;
- Evaluación de la densidad parasitaria: número de parásitos por µL/ sangre. En infecciones por *P. falciparum* se debe hacer el recuento de solo las formas asexuales. Para *P. vivax* se cuentan todas las formas indistintamente.
- Tolerancia del paciente al tratamiento por vía oral y el peso del paciente.
- Edad y estado de embarazo para valoración de contraindicaciones
- Información sobre episodios maláricos y tratamientos anteriores

El Anexo 0 presenta un resumen de las principales propiedades antiparasitarias de los antimaláricos, la forma como se clasifican y las principales características farmacológicas de los medicamentos antimaláricos recomendados para su uso en Colombia.

4.2 RESISTENCIA A LOS ANTIMALÁRICOS

La resistencia a los antimaláricos se define como la capacidad de los parásitos para sobrevivir y/o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un medicamento dado en dosis iguales o más altas que aquellas usualmente recomendadas y toleradas por el paciente[24]. El *P. falciparum* ha desarrollado resistencia a casi todos los antimaláricos en uso actualmente (amodiaquina, cloroquina, mefloquina, quinina y sulfadoxina-pirimetamina) con excepción de los derivados de las artemisininas. En la medida que ha ido surgiendo la resistencia a los distintos antimaláricos el registro de la falla terapéutica ha sido creciente y esto ha contribuido a incrementar la carga de malaria en el mundo e impone más desafíos para el control de la enfermedad[24]. Colombia fue uno de los primeros países en el mundo donde se documentó la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina[13] y diversos trabajos continuaron mostrando la evolución de la resistencia a este medicamento en Colombia y otros países de la región Amazónica. Estudios realizados en la costa pacífica y en el departamento de Antioquia en los años 90 documentaron niveles de falla terapéutica a la cloroquina entre entre 40 y 77% [4,17,18] lo que llevó a que a finales de la década de los 90's el Ministerio de Salud remplazara la cloroquina por amodiaquina en el esquema de primera línea, en combinación con la sulfadoxina-pirimetamina. Estudios realizados entre 2001 y 2003 mostraron niveles de falla a la combinación AQ+SP entre 2,2 y 10,8%[9]. Con respecto a la respuesta a cada uno de los componentes (AQ y SP), estudios realizados en el país en los últimos 10 años revelaban niveles de falla entre 0 y 50% [5,6,10] para amodiaquina y entre 0 y 15% para SP [10,12,18]. El análisis de estos hallazgos a la luz de las recomendaciones de OMS y los resultados satisfactorios que otros países amazónicos estaban teniendo con los ACT, llevaron al MPS a introducir en el 2006 el uso de ACT, en lugar del esquema de AQ+SP, como primera linea para tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*.

En la malaria por *P.vivax*, los parásitos han desarrollado resistencia rápidamente a la sulfadoxina-pirimetamina en muchas áreas del mundo[24]. La resistencia a la cloroquina en *P. vivax* ha estado confinada a Indonesia, Timor Oriental, Papua Nueva Guinea y otras partes de Oceanía, pero ya hay reportes de pérdida de susceptibilidad en la región Amazónica. Para Colombia se considera que todavía la cloroquina es 100% efectiva para el tratamiento de esta forma de malaria[3,7].

Una distinción debe ser hecha entre la falla terapéutica (persistencia de parasitémia o del cuadro clínico) y la resistencia. 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. Probablemente algunos de estos factores contribuyen en algún grado al desarrollo de la resistencia antimalarica mediante el incremento de la exposición del parasito a dosis sub-óptimas del medicamento.

La Organización Mundial de la Salud, señala que la resistencia a los antimaláricos se puede prevenir, o su emergencia y diseminación hacerse considerablemente más lenta mediante la combinación de antimaláricos con diferentes mecanismos de acción y asegurando elevados niveles de cura terapéutica mediante el uso de las dosis correctas y la completa adherencia a los esquemas recomendados. La terapia combinada está indicada para el tratamiento de infecciones por *P. falciparum y* se refiere entonces al uso simultáneo de dos o más esquizonticidas sanguíneos con modos independientes de acción y por lo tanto objetivos bioquímicos diferentes en el parásito. El concepto se basa en el potencial de la combinación para mejorar la eficacia terapéutica y retardar el desarrollo de resistencia a los componentes individuales de la combinación. Las combinaciones con derivados de la artemisinina (ACT) son la recomendación actual de la OMS para regiones donde hay resistencia a las 4-aminoquinoleinas y a la sulfadoxina-pirimetamina. La artemisinina y sus derivados (artemeter, artesunato, artemotil y dihidroartemisinina) producen una limpieza rápida de la parasitemia y rápida resolución de los síntomas. Estos componentes de la combinación reducen la carga parasitaria en aproximadamente 10.000 parásitos en cada ciclo asexual, superior a cualquier otro antimalárico (que reducen en aproximadamente 100 a 1.000 veces por ciclo). La Artemisinina y sus derivados son rápidamente eliminados y cuando son dados con un antimalárico de eliminación lenta, esquemas de tres días son efectivos.

Además de la susceptibilidad de los parásitos a los antimaláricos, la efectividad curativa en el tratamiento antimalárico depende esencialmente de la calidad de los medicamentos, la adecuada precripción, dispensación y de la adherencia de los pacientes al esquema terapéutico. A su vez, las mismas condiciones de prescripción y dispensación, determinan la adherencia. La calidad de la atención, con el seguimiento cuidadoso de las mejores prácticas de dispensación es por lo tanto un aspecto esencial en el manejo de la malaria. En el anexo 0 se presentan

recomendaciones sobre los aspectos más importantes de la gestión y de las funciones de los distintos actores del sistema sobre la gestión y uso de los antimaláricos y la calidad de la atención de esta enfermedad.

4.3 TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA PRODUCIDA POR P. FALCIPARUM

La malaria no complicada se define como la malaria sintomática sin signos de severidad o evidencia de disfunción de un órgano vital. En la malaria por *P. falciparum* hay un continum hacia la enfermedad complicada, de forma que los niños y los adultos no inmunes pueden deteriorarse rápidamente. En 4.9 se describen en detalle los criterios de malaria complicada, pero, en la práctica, cualquier paciente en quien se sospeche malaria complicada debe ser tratado como tal. El riesgo de tratar de forma incorrecta la malaria complicada supera considerablemente el de administrar medicamentos parenterales o rectales a pacientes que no la tienen.

4.3.1 Esquema de tratamiento de primera línea

El esquema de primera línea para tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en Colombia es la combinación de Arthemeter + lumefantrine (AL); una de las combinaciones terapéuticas con derivados de la Artemisinina (ACT) recomedadas por la OMS para regiones con resistencia a los antimaláricos, como Colombia. Otras ACT que eventualmente podrian ser consideraras por el MPS para su uso en Colombia son la combinación Artesunato + mefloquina (AS+MQ) y la combinación Artesunato + amodiaquina (AS+AQ). Estos dos medicamentos, están, al igual que AL, disponibles en formulación de dosis fija y tienen el atractivo de ser prescritos en una sola toma diaria (3 días). AS+MQ mostró ser altamente eficaz en estudios realizados entre el 2000-2007 en países vecinos (Perú, Bolivia, Brasil y Venezuela) y es hoy la primera línea en algunos de estos países. AS+AQ no se usa en las Américas, pero la formulación de dosis fija, fue recientemente evaluada en Colombia, en pacientes de dos municipios de la Región Pacífica, mostrando 100% de eficacia terapéutica. La ventaja de la combinación Arthemeter + lumefantrine (AL) radica en que el lumefantrine nunca se ha usado y no es comercializado para su uso como monoterapia. La amodiaquina, por su parte, ya ha sido usada en el pasado en combinación con SP y es pariente cercano de la cloroquina, que es ampliamente usada en el país en el tratamiento de la malaria por *P. vivax*. El fenómeno de resistencia cruzada, que puede darse entre estos dos medicamentos, explicaría el hallazgo de niveles importantes de falla terapéutica registrados en un estudio en el Pacífico (1999-2002) donde la AQ fue evaluada como monoterapia en seguimiento de 28 días [10].

Las tablas 2 y 2a presentan la forma de dosificación de esta primera línea para la malaria no complicada por *P. falciparum*. La combinación Artemeter+lumefantrine está disponible como tabletas co-formuladas, conteniendo 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrine. El tratamiento recomendado son 6 dosis en total, dos veces al dia, durante 3 dias. Las dosis para cada grupo de edad y peso se presentan en lel Cuadro 2a. La dosis corresponde a 1.7 mg/kg de artemeter y 12 mg/kg de lumefantrine por dosis (con un rango de 1.4 – 4 mg/kg de arremeter y 10 -16 mg/kg de lumefantrine)[25]. La absorción del lumefantrine es mejorada con la co-administración con grasas. Bajos niveles en sangre y en consecuencia falla terapéutica pueden resultar de la toma del medicamento sin alimentos con algún contenido graso. Por lo tanto es esencial que los pacientes sean informados sobre la necesidad de tomar el medicamento por ejemplo con leche, especialmente en el segundo y tercer día. Los derivados de la artemisinina son seguros y bien tolerados y el único efecto adverso serio reportado es la reacción de hipersensibilidad tipo 1.

Debido a la importante y rápida reducción en los gametocitos que se observa durante el tratamiento con los derivados de artemisinina, la primaquina no hace parte regular de este esquema de primera línea. Sin embargo, en el control de focos específicos, donde se quiera obtener un impacto máximo en la transmisión ante una perpectiva de reducir a niveles mínimos la transmisión por *P.falciparum* puede complementarse el esquema de AT+LUM con primaquina en dosis única al tercer día de tratamiento (día 2): 45 mg en los adultos y 0,6 mg/kg en niños.

Cuadro 2. Esquema de primera línea para el tratamiento de la malaria no complicada por P.falciparum en Colombia.

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Artemether + lumefantrine* Tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de Lumefantrine	6 dosis en total, distribuidas en dos tomas al día por tres días. Dosis pre-empacada en blisters según peso y edad (Cuadro 2ª), que corresponden a 1.7 mg/kg de artemether y 12 mg/kg de lumefantrine, por dosis.	6 dosis en total, distribuídas en dos tomas al día por tres dias. Dosis pre-empacada en blisters según peso y edad (Cuadro 2ª), que corresponden a 1.7 mg/kg de artemether y 12 mg/kg de lumefantrine, por dosis.

Cuadro 2a. Dosificación de Artemether + lumefantrine según peso y edad

Peso (kg) / Edad	Número de tabletas y frecuencia de administración[a]					
	0 horas	**8 horas**	**24 horas**	**36 horas**	**48 horas**	**60 horas**
5 - 14 kg. (< 3 años)	1	1	1	1	1	1
15 - 24 kg. (3–8 años)	2	2	2	2	2	2
25 - 34 kg. (9 –14 años)	3	3	3	3	3	3
> 34 kg. (> 14 años)	4	4	4	4	4	4

[a] Para facilitar la administración, la segunda dosis del primer dia debe ser dada en cualquier momento entre las 8 y 12 horas después de la primera dosis. Las dosis de los días 2 y 3 son dos veces al dia (mañana y tarde).

4.3.2 Esquema de tratamiento de segunda línea

La segunda línea para tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* es la combinación de Sulfato de Quinina + clindamicina (Cuadro 3). El esquema de segunda línea debe ser usado en las siguientes situaciones:

- Falla terapéutica dentro de los primeros 14 días del inicio del tratamiento (falla terapéutica posterior a los 14 días debe ser nuevamente tratado con ATM+LUM). Ver conceptos de falla terapéutica y seguimiento de pacientes en 4.7 y Anexo 0
- Paciente con hipersensibilidad al artemeter, a otros compuestos de artemisinina o al lumefantrine. El Anexo 0 presenta información sobre caracteristicas farmacológicas, efectos adversos y contraindicacions para los antimaláricos en uso en Colombia.
- Pacientes que no puedan suspender el uso de medicamentos que produzcan la prolongación del intervalo QT, o pacientes recibiendo tal medicación: eritromicina, terfenadina, astemizol, probucol, anti-arritmicos clase 1ª (quinidina, procainamida, disopiramida), antiarritmicos clase III (amiodarona, bretylium), bepridil, sotalol, antidepresivos tricíclicos, algunos neurolépticos y fenotiacinas.

Cuadro 3. Esquema de segunda línea para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en Colombia

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía de administración Niños
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/ kg/ dosis cada 8 horas por 7 días.	10 mg/ kg/ dosis cada 8 horas por 7 días
Clindamicina tabletas de 300 mg ó Doxiciclina*	20 mg/ kg/ día repartidos en 2 dosis durante 7 días. O 100 mg/ día por 7 dias	20 mg/ kg/ día repartidos en 4 dosis durante 7 días. Mayores de 8 años: 100 mg/dia por 7 dias
Primaquina** Tabletas de 5 y 15 mg	45 mg en dosis única.	Dosis única: 0,75 mg/ kg. en niños mayores de 2 años

* No administrar en niños menores de 8 años ni embarazadas. ** No se administra en menores de 2 años ni durante el embarazo.

De acuerdo con la OMS[24] la Quinina puede ser usada como segunda línea terapéutica en pacientes que fallan en responder a la primera línea o con hipersensibilidad a los medicamentos de la primera opción, pero tiene que ir acompañada de otro medicamento y tiene que ser usada durante 7 días. En Colombia los medicamentos recomendados para la combinación con Quinina son la Clindamicina o la Doxiciclina. El régimen se tiene que prolongar por 7 días y el paciente debe ser acompañado, pues pueden haber reacciones adversas (ver detalles en Anexo 0) y por lo tanto baja adherencia. En este esquema de segunda línea, es por lo tanto particularmente importante brindar instrucciones adecuadas para favorecer la adherencia o incluso supervisar algunas de las dosis.

4.4 TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA PRODUCIDA POR P. VIVAX

El objetivo del tratamiento en la malaria por *P. vivax* es eliminar los parásitos en sangre, y también las formas hipnozoíticas que permanecen en el hígado y de esta forma evitar las recaídas. Esto es conocido como "cura radical". El tratamiento por lo tanto, además de incluir un esquizonticida sanguíneo (cloroquina), incluye un esquizonticida tisular. La primaquina, que en infecciones por *P. falciparum* es usado por su efecto gametocida, en *P. vivax* tiene el papel de eliminar los hipnozoitos. La cloroquina en este esquema debe ser administrada en una dosis de 10 mg por kilo de peso el primer día, seguidos de 7.5mg/kg el segundo dia y 7.5 mg/kg el tercer día (Tablas 4 y 4a).

A diferencia de la malaria por *P. falciparum*, el P. *vivax* continua altamente sensible a la cloroquina y por lo tanto esta sigue siendo la droga de elección, sin embargo ya ha sido documentada la resistencia en algunas partes del mundo (Nueva Guinea y otras islas al este de Indonesia) y una pérdida de susceptibilidad ha comenzado a registrarse en la región amazónica (Perú, Brasil).

Para obtener la cura radical, las recaídas deben ser prevenidas usando primaquina en una dosis total de 3.5 mg/ kg. El esquema clásico, que es el recomendado en Colombia, consiste en la administración de 0,25 mg / kg por dia durante 14 días. En el Cuadro 4a se presenta la dosificación según edad y peso. Lo ideal es que la dosis sea siempre calculada con base en el peso, teniendo siempre como dosis máxima 15 mg/dia. La primaquina causa molestias abdominales si se suministra con el estomago vacío por lo cual se recomienda tomarla con comida.

La importancia de este componente del esquema radica en que los hipnozoitos representan un importante reservorio para nuevas infecciones, que escapa completamente de las medidas de control (insecticidas, toldillos impregnados, diagnóstico precoz). Por lo tanto, en términos epidemiológicos, una falla en atacar los hipnozoitos tendrá la misma consecuencia que fallar en los otros métodos y permite que el ciclo del *P. vivax* continúe en la población humana[15]

La primaquina es un oxidante y causa diversos grados de hemólisis en personas con deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). El medicamento se elimina rápidamente, de forma que la hemólisis es autolimitada. Es un aspecto muy importante a tener en cuenta en poblaciones donde pueda existir la deficiencia de esta enzima. Si se sabe que un paciente tiene una deficiencia severa de G6PD no puede recibir primaquina.

Un inconveniente del esquema de 14 días de primaquina, es que el paciente no complete el tratamiento. La rápida mejoría de los síntomas después de los tres días de cloroquina puede contribuir a que el paciente no complete el esquema de primaquina. Basados en el concepto de que la dosis total de primaquina es lo más importante para combatir a los hipnozoitos, algunos programas de malaria han modificado el esquema administrando la misma dosis total (3.5 mg/ kg), pero en solo 7 días, a una dosis diaria de 0.5mg/kg. Las evidencias frente a la eficacia de este esquema son contradictorias y además genera intranquilidad la administración de dosis más elevadas de primaquina en poblaciones donde donde se desconoce la prevalencia de deficiencia de G6FD. Por este motivo, en Colombia esta alternativa solo se recomienda en situaciones donde se instaure una vigilancia adecuada de las reacciones adversas y donde pueda garantizarse adecuado seguimiento médico del paciente (Cuadro 4b).

Cuadro 4. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración – Adultos	Dosis y vía de administración –Niños
Cloroquina bifosfato 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	0,25 mg/kg por día durante 14 días. Dosis máxima de 15 mg por día	0,25 mg/kg por día durante 14 días. No usar en menores de 2 años

*No administrar en menores de 2 años y embarazadas.

Cuadro 4a. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada. Número de tabletas por edad y peso.

Edad/ peso	Número de tabletas por medicamento por día						
	1 er dia		2 do dia		3 er dia		4-14
	CQ	PQ	CQ	PQ	CQ	PQ	PQ
6-11 m 5-9 kg	1/2	*	1/4	*	¼	*	*
1-3 años 10-14 kg	1	1* Tab**5 mg**	1/2	½* Tab**5 mg**	½	½* Tab**5 mg**	½* Tab**5mg**
4-8 años 15-24 kg	1	1 Tab**5 mg**	1	1 Tab**5 mg**	1	1 Tab**5 mg**	1 Tab**5mg**
9 -11 años 25-34 kg	2	1/2 Tab1 5mg	2	1/2 Tab1 5mg	2	1/2 Tab1 5mg	1/2 Tab15mg
12-14años 35-49 kg	3	1 Tab1 5mg	2	1 Tab1 5mg	2	1 Tab1 5mg	1/2 Tab15mg
> 15 años >50 kg	4	1 Tab1 5mg	3	1 Tab1 5mg	3	1 Tab1 5mg	1 Tab15mg

*No administrar en menores de 2 años

Cuadro 4b. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada con administración de primaquina durante 7 días. Número de tabletas por edad y peso. Con supervisión ...

Edad/ peso	Número de tabletas por medicamento por día						
	1 er dia		2 do dia		3 er dia		4-7
	CQ	PQ	CQ	PQ	CQ	PQ	PQ
6-11 m 5-9 kg	1/2	*	1/4	*	¼	*	*
1-3 años 10-14 kg	1	2* Tab**5 mg**	1/2	1* Tab**5 mg**	½	1* Tab**5 mg**	1* Tab**5 mg**
4-8 años 15-24 kg	1	2 Tab**5 mg**	1	2 Tab**5 mg**	1	2 Tab**5 mg**	2 Tab**5 mg**
9 -11 años 25-34 kg	2	1 Tab1 5mg	2	1 Tab1 5mg	2	1 Tab1 5mg	1 Tab1 5mg
12-14años 35-49 kg	3	2 Tab1 5mg	2	2 Tab1 5mg	2	2 Tab1 5mg	1 Tab1 5mg
> 15 años >50 kg	4	2 Tab1 5mg	3	2 Tab1 5mg	3	2 Tab1 5mg	2 Tab1 5mg

*No administrar en menores de 2 años

4.4.1 Manejo de recrudescencias y recaídas en malaria por *P. vivax*

Las recrudescencias (una limpieza incompleta de la parasitemia) en *P. vivax* son raras en nuestro medio (porque las cepas siguen siendo muy sensibles a la cloroquina), pero pueden ocurrir, especialmente por problemas de absorción, mala dispensación (niños) o falta de adherencia al esquema prescrito. En caso de ocurrir se esperaría que sean tardías, entre el dia 21 o 28 del inicio del tratamiento, pero podrían ocurrir antes, especialmente si el tratamiento se ha tomado incorrectamente. Ante esta situación debe indagarse sobre cómo fué la adherencia al tratamiento y la ocurrencia de vómitos en los primeros 30 minutos posteriores a alguna de las dosis. Deberá revisarse si la dosificación estuvo acorde con el peso y deberá descartarse también que no se trate de un error de diagnóstico ante una malaria mixta o en una malaria por *P.falciparum*. Confirmado el diagnóstico de persistencia de formas asexuales de *P. vivax* y con la sospecha de una ingesta inadecuada, lo indicado es repetir la cloroquina (25 mg/kg dosis

total en tres días) (Cuadro 4) y realizar un seguimiento cuidadoso de la respuesta terapéutica con controles los dias 3 , 7, 14, 21 y 28 post tratamiento. Artemeter+lumefantrine en la misma dosis que en *P. falciparum* puede usarse como alternativa y como opción en un caso donde se considere que la dosificacion de cloroquina fue adecuada. En estos casos (recurrencia posterior al dia 16) se recomienda también repetir la primaquina a una dosis de 0,25 mg/kg/dia por 14 dias.

Las recaidas aparecen en aproximadamente 60% de los pacientes no tratados o inadecudamente tratados. A nivel mundial, se considera que en zonas tropicales las cepas de *P. vivax* muestran diferentes patrones de recaidas, normalmente con períodos de latencia cortos, esto es entre 8 – 10 semanas. En Colombia, un estudio realizado en el año 2004 en la zona endémica del departamento de Antioquia mostró que el tiempo en que se presentaron la recurrencias (recaidas o reinfecciones) en pacientes sometidos a diferentes esquemas de tratamiento estuvo entre 53 – 129 días desde el día del diagnóstico[2]. Ante la presencia de una recaída (que en áreas endémicas, será imposible de diferenciar de una reinfección), lo indicado es realizar el tratamiento completo de cloroquina (25 mg/kg dosis total en tres días) y repetir el tratamiento con primaquina en la misma dosificación que el episodio inicial, como indicado en el Cuadro 4 (0,25 mg/ kg /día, durante 14 días). En caso de una segunda o tercera recaída deberá prescribirse la cloroquina en la misma dosis y la primaquina al doble de la dosis (7 mg / kg dosis total), dosificando a 0.5mg/kg por día por 14 días o 0.25mg/kg por día durante 28 días. En casos donde el paciente haya permanecido en zona libre de transmisión y refiera haber cumplido la dosificación completa de la primaquina, puede considerarse también este esquema de dosis doble para tratar la primera recaída.

Cuadro 4c. Tratamiento de las recaídas en malaria por *P. vivax*

Medicamento	Primera recaída en zona con transmisión autóctona	Segunda recaída en zona con transmisión autóctona	Recaída en zona sin transmisión autóctona
Cloroquina bifosfato 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.	Idem	Idem
Primaquina* Tabletas de 15 mg y 5 mg	0,25 mg/kg por día durante 14 días. Dosis máxima de 15 mg por día	**0,5** mg/kg por día durante 14 días. Dosis máxima de 15 mg por día	**0,5** mg/kg por día durante 14 días *1. Dosis máxima de 15 mg por día

*1 Siempre que se considere que en el tratamiento inicial la primaquina fue tomada en su dosis completa.

4.5 TRATAMIENTO DE LA MALARIA MIXTA NO COMPLICADA

La infecciones mixtas (coinfección de *P. falciparum* con *P. vivax*) pueden ser más frecuentes que lo que la práctica de rutina de la microscopía registra. En Colombia, la proporción de casos de malaria mixta registrados anualmente es de aproximadamente1% del total de los casos. Dada la diseminación de las dos especies en todas las áreas endémicas y los movimentos de población entre las regiones, la frecuencia de este tipo de infecciones en el país debe ser considerablemente mayor. Es importante que bacteriólogos y microscopistas conozcan la relevancia que este diagnóstico tiene en el manejo de los casos y que el médico sepa interpretar el reporte de las formas parasitarias. En el anexo 0 se dan algunas orientaciones prácticas para guiar este diagnóstico. El error en este diagnóstico puede llevar a falla terapéutica con persistencia de la infección por *P. falciparum*, por la mala respuesta de este parásito a la cloroquina en Colombia, o en el caso contrario, a la ocurrencia de recaídas por la falta de administración de la primaquina en *P. vivax*. El tratamiento recomendado para este tipo de infección es el mismo esquema de malaria por *P. falciparum* no complicada (Cuadro 5) con la adición de primaquina durante 14 días, en la misma dosificación que lo indicado en la monoinfección por *P. vivax* (Cuadro 4a). Esta recomendación se basa en opiniones de expertos a favor de la efectividad de los derivados de artemisinina en infecciones por *P. vivax*[24].

Cuadro 5. Tratamiento de la malaria producida por la asociación *P.falciparum/ P.vivax* no complicada

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Artemether + lumefantrine Tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de Lumefantrine	6 dosis en total, distribuidas en dos tomas al día por tres días. Dosis pre-empacada en blisters según peso y edad (Cuadro 2ª)	6 dosis en total, distribuidas en dos tomas al día por tres días. Dosis pre-empacada en blisters según peso y edad (Cuadro 2ª)
Primaquina* Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis: 0.25 mg/ kg diarios durante 14 días.	Dosis: 0.25 mg/ kg* diarios durante 14 días.

* No se administra en menores de 2 años ni durante el embarazo.

4.6 TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA PRODUCIDA POR P.MALARIAE Y P OVALE

Las infecciones por *P. malariae* y *P. ovale* no son frecuentes en Colombia. Casos autóctonos por *P. malariae* se notifican en números bajos y se considera que no hay transmisión por *P. ovale* en el país. La resistencia de *P. ovale* y *P. malariae* a los antimaláricos no está bien caracterizada y a nivel mundial se considera que las infecciones por estos parásitos son en general sensibles a la cloroquina. La dosificación de la cloroquina en estas dos situaciones es la misma que la usada en el tratamiento de la malaria por *P. vivax* (Cuadro 4). *P. ovale* puede presentar recaídas, al igual que *P. vivax*, por eso en caso de un diagnóstico de infección por *P. ovale* (raro en nuestro medio) la cloroquina debe ir acompañada de primaquina a 0.25 mg/kg/dia por 14 días. Infecciones mixtas de *P. falciparum* y *P. ovale* deben ser tratadas con el esquema recomendado para la infección de *P. falciparum y P vivax* (Cuadro 5). Para el tratamiento de malaria por *P. malariae* no se requiere administrar primaqina.

4.7 SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DE MALARIA NO COMPLICADA

En los casos de malaria no complicada la remisión de los síntomas comienza a ocurrir rápidamente después del inicio del tratamiento parasitológico. En la malaria por *P. falciparum* el uso de los derivados de artemisinina lleva a una rápida reducción de la parasitemia y mejora clínica en pocos días. La respuesta a la cloroquina en malaria por *P. vivax* también se caracteriza por una mejoría clínica rápida. En todos los casos, los pacientes deben ser cuidadosamente instruidos sobre la necesidad de volver a consultar en caso de persistencia de la sintomatología y en tales circunstancias deberá realizarse nuevamente la gota gruesa. Normalmente, con los medicamentos de uso en Colombia para las dos formas de malaria, se espera una reducción total de la parasitemia para el día 4 del tratamiento. Persistencia de fiebre a partir del día 3 debe alertar sobre posible falla al tratamiento que debe ser confirmada inmediatamente con la gota gruesa. A partir del día 7 postratamiento, la presencia de parásitos en la gota gruesa (así no haya fiebre) se considera falla terapéutica y debe dar pie a las conductas definidas en 4.3.2 y 0 según la especie.

Como se describe con mayor detalle en 5.2, cualquiera de las siguientes condiciones se consideran también fracaso terapéutico en el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* y deben llevar a las conductas definidas en 4.3.2: i) la persistencia de parásitos el día 2 en un nivel superior a la parasitemia del día 0 (considerando como 0 el día del inicio del tratamiento), o ii) parasitemia el día 3 igual o mayor al 25% de la parasitemia inicial (del dia 0), o iii) la persistencia de fiebre el día 3 con parasitemia. El anexo 0 presenta los criterios para la clasificación de la falla terapéuticas en estudios de seguimiento clínico y parasitolótico.

En situaciones ideales es recomendable citar a los pacientes a un control parasitológico al día 3 y 7 de tratamiento, alertando sobre consultar antes en caso de persistencia de fiebre, pero en situaciones de alta transmisión o durante brotes epidémicos esta conducta pueda sobrecargar innecesariamente los servicios. Como se indicará más adelante en esta Guía (4.10.5), los pacientes con elevadas parasitemia, así no cumplan criterios de malaria grave deben ser cuidadosamente seguidos diariamente con gota gruesa durante los primeros días, por el mayor riesgo de cursar con falla terapéutica.

El seguimiento de la respuesta terapéutica que se dá, de esta forma, en el contexto de la atención individual de cada caso, debe estar articulado con las acciones de vigilancia de la resistencia que la nación y los departamentos desarrollen para monitorear el comportamiento de este fenómeno (5.2). Por lo tanto es fundamental la oportuna notificación de los casos a través de los instrumentos del sistema de vigilancia. En el contexto de la vigilancia en salud pública, es deseable que en los Departamentos con alta endemicidad se seleccione, como parte de una estrategia Nacional, puestos de diagnóstico que puedan funcionar como sitios centinelas para implementar un protocolo de Seguimiento Sistemático de Casos, donde se establecen procedimientos clínicos y parasitológicos con el rigor requerido para la vigilancia de la resistencia (0).

El seguimiento de pacientes también debe contemplar, además, la evaluación y notificación de la ocurrencia de reacciones adversas a los medicamentos. El anexo 0 presenta los principales reacciones adversas que pueden presentarse con los antimaláricos de uso en Colombia y en 5.3 se presentan las disposiciones para la vigilancia de estos eventos.

4.8 TRATAMIENTO DE LA MALARIA EN EL EMBARAZO

Las mujeres embarazadas con malaria son un grupo de alto riesgo y deben ser objeto de atención médica y seguimiento durante todo el embarazo. La malaria en el embarazo se asocia con bajo peso al nacer, incremento en la anemia y mayor riesgo de malaria complicada. La infección por *P. vivax* durante el embarazo, al igual que en *P. falciparum*, reduce el peso al nacer. En primíparas, la redución es de aproximadamente dos terceras partes, de lo que se observa en *P. falciparum* (110 g comparados con 170 g), pero este efecto adverso no declina con embarazos posteriores., por el contrario en una de las largas series en que esto ha sido estudiado, se documentó que este efecto aumenta. Reducción en el peso al nacer (<2.500 g) incrementa el riesgo de muerte neonatal[24] .

4.8.1 Tratamiento del episodio de malaria en la embarazada

Hay insuficiente información sobre la seguridad de la mayoría de los antimaláricos en el embarazo, en particular sobre su uso en el primer trimestre y por lo tanto los

esquemas recomendados difieren un poco con la población general, tanto en la malaria por *P. vivax* como en la malaria por *P. falciparum*. La organogénesis ocurre especialmente en el primer trimestre y es por lo tanto, el período de mayor preocupación por potencial teratogénesis (aunque el sistema nervioso continúa desarrollándose a través del embarazo). En realidad las mujeres con frecuencia no declaran sus embarazos en el primer trimestre y por lo tanto, embarazos tempranos pueden con frecuencia ser expuestos de forma inadvertida a la primera linea disponible. La exposición inadvertida a antimaláricos no es bajo ninguna circunstancia indicación para terminación del embarazo.

Los antimaláricos considerados seguros en el primer trimestre de embarazo son quinina, cloroquina, proguanil, pirimetamina y sulfadoxina-pirimetamina. De estos la quinina es el más efectivo para la malaria por *P. falciparum* y puede ser usado en todos los trimestres inluyendo el primero. En infecciones por *P. falciparum* el esquema recomendado en Colombia (Cuadro 6) consiste por lo tanto en la administración de quinina + clindamicina durante 7 días, en las mismas dosis que el esquema de segunda línea indicado para la población general (Cuadro 3). La diferencia con los esquemas indicados para la población general es el no uso de la primaquina, medicamento claramente contraindicado en el embarazo. En el segundo y tercer trimestre la primera línea recomendada es ATM+LUM en las mismas dosis que lo indicado para la población general (Cuadro 2). Ante un eventual desabastecimiento de quinina + clindamicina, el riesgo de demorar el tratamiento en el embarazo justifica que se use ATM+LUM en el primer trimestre, si es la única alternativa disponible.

En la malaria por *P. vivax* en el embarazo el tratamiento se hace solamente con cloroquina, en las mismas dosis que lo indicado para la población general (Cuadro 4). El episodio de malaria en la mujer embarazada debe ser orientado para manejo por médico. El mayor riesgo de complicaciones por malaria en las embarazadas obliga a prestar atención especial en este grupo a los signos de peligro y remitir hacia el nivel adecuado de atención según lo indicado en 4.10.4.

Cuadro 6 Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en el embarazo

Trimestre	Esquema
Primer trimestre	Quinina 10mg de sal /kg /dosis cada 8 horas por 7 días + clindamicina 10 mg/kg/dosis VO cada 12 horas por 7 días (a)
Segundo trimestre	ATM+LUM (Cuadro 2)

a. Si la clindamicina no está disponible deberá hacerse la monoterapia con quinina

El caso de malaria en la mujer embarazada requiere de una atención especial por parte del sistema de salud. Los elementos esenciales para evitar complicaciones y posibles daños al producto de la gestación son la detección precoz, el cumplimiento de los esquemas recomendados y el seguimiento de la paciente. En los municipios endémicos de malaria la realización de la gota gruesa debería hacer parte de la rutina de atención del control prenatal, así la mujer no presente sintomatología de malaria. En el anexo 0 se hacen consideracones sobre el papel de los distintos actores del sistema frente a la mejor atención de la malaria en el embarazo.

4.8.2 Seguimiento de la embarazada con malaria

El episodio de malaria en las embarazadas debe ser seguido con controles clínicos y parasitológicos por lo menos los días 3 y 7 post tratamiento y recomendaciones para buscar atención inmediata ante la persistencia o recurrencia de los síntomas. La embarazada debe ser incluida inmediatamente en el programa de control prenatal. La contraindicación para el uso de primaquina hace que en los episodios de *P. vivax* las recaídas sean un evento particularmente frecuente en las embarazadas. Se recomienda por lo tanto **la realización de gotas gruesas en cada control prenatal**, así la paciente permanezca asintomática. En caso de recurrencias por *P. vivax* (recaídas o reinfecciones), deberá realizarse nuevamente el tratamiento de 3 días con cloroquina (25/mg/kg dosis total) (Cuadro 4).

En zonas dispersas, donde no haya posibilidad de realizar el control prenatal y la gota gruesa de rutina, o donde haya serias dificultades para acceso a la atención, se puede considerar desde el primer episodio de *P. vivax* en el embarazo el uso de un esquema profiláctico de cloroquina 5mg/kg en una dosis semanal, durante 12 semanas o hasta el fin del embarazo si este ocurre primero (una dosis semanal de 300mg para una mujer de 50 kilos o más). Sin embargo en zonas con transmisión de malaria por *P. falciparum* el beneficio de esta medida debe sopesarse ante el riesgo de dificultar la detección oportuna de esta forma de malaria.

La anemia es común y potencialmente peligrosa como complicacion del embarazo. La prevención de la anemia debe ser una prioridad para todos los programas de control prenatal en áreas de mediano y alto riesgo de transmisión de malaria.

Al término del embarazo, durante el parto debe realizarse una gota gruesa de sangre extraida de la cara materna de la placenta y el recién nacido debe ser seguido con gotas gruesas semanales hasta el día 28. La primaquina está contraindicada en los menores de 2 años y durante la lactancia. Por lo tanto, si la madre todavía está dentro del período en el que son más frecuentes las recaídas por *P. vivax* (2-6 meses), la conducta es estimular la lactancia y realizar control con gota gruesa mensual.

4.9 TRATAMIENTO DE MALARIA EN MENORES DE 2 AÑOS

En el 2008, en Colombia, aproximadamente 2% de los casos de malaria ocurrieron en menores de 2 años de edad (aproximadamente 1.600 casos); un número significativo de casos en quienes el pronto inicio del tratamiento en dosis adecuadas requiere especial atención. El abordaje del paciente febril en la estrategia AIEPI en el país, incluye a la malaria como uno de los principales posibilidades diagnósticas y orienta sobre su oportuna sospecha, confirmación, detección de casos complicados y pronto inicio del tratamiento (Anexo 0). Hay importantes diferencias entre infantes y niños mayores con relación a la farmacocinética de varias medicinas. Una dosificación exacta es particularmente importante en infantes. Los infantes son más susceptibles a vomitar o regurgitar el medicamento que los niños mayores o los adultos. El sabor, volumen, consistencia y tolerancia gastrointestinal son determinantes importantes de la retención del tratamiento en los niños. Las madres deben ser advertidas sobre técnicas para la administración del medicamento y sobre la importancia de administrar la medicina de nuevo si esta es regurgitada inmediatamente. En el casos de la malaria por *P. falciparum* los derivados de la artemisinina han mostrado ser seguros y bien tolerados por niños. La combinación ATM+ LUM puede ser usada en niños con peso igual o superior a 5 Kg. En niños de menos de 5Kg la recomendación es usar el esquema de quinina + clindamicina, durante 7 dias en las mismas dosis indicadas en la Cuadro 3, **pero sin primaquina**. En esta situación puede ser necesario administrar la quinina via IV (diclorhidrato), debido a la dificultad de fraccionar los comprimidos para estas dosis (Cuadro 9). La clindamicina no debe ser usada en niños menores de un mes de vida. En tales situaciones se recomienda utilizar solamente quinina en la misma dosis (10 mg/kg cada 8 horas) durante los mismos 7 días. Al igual que en las mujeres embarazadas, los niños menores de 1 año no pueden recibir primaquina por el riesgo de hemólisis, por lo tanto el tratamiento en casos de malaria por *P. vivax* se realiza solo con la cloroquina, según las dosis recomendadas en el Cuadro 4.

4.10 TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA

La presencia de uno o más de los hallazgos clínicos o de laboratorio descritos en el Cuadro 7, en un paciente con formas asexuadas de plasmodioum en sangre y sin otra causa obvia de sus síntomas, clasifica el caso como de malaria complicada[26] .En el anexo 6 se presenta con más detalle consideraciones para orientar en interpretación de estos hallazgos clínicos y de laboratorio.

Cuadro 7 Hallazgos clínicos y de laboratorio que clasifican el caso de malaria como malaria complicada *1

Características clínicas
Alteración de la conciencia o coma iresoluble
Postración, debilidad generalizada de forma que el paciente es incapaz de caminar o de sentarse sin asistencia
Incapacidad de alimentarse
Respiración profunda, dificultad respiratoria (respiración acidótica)
Convulsiones múltiples, más de un episodio en 24 horas
Colapso circulatorio o shock, presión sistólica < 80 mm Hg em adultos y < 50 mm Hg em niños
Edema pulmonar (radiológico)
Sangrado anormal espontáneo
Ictericia clínica con evidencia de otro compromiso de órgano vital
Hallazgos de laboratorio
Hemoglobinuria
Anemia grave (Hb < 7g/dl)
Hipoglicemia (glucosa en sangre < 60 mg/dl)
Acidosis metabólica (bicarbonato plasmático < 15 mmol/l)
Daño renal (creatinina sérica > 1.5 mg/dL)
Hiperlactatemia (lactato > 5 mmol/l)
Hiperparasitemia (>2%/100.000 µl) ***2**

**1* *Tomado de Guidelines for the treatment of Malaria 2nd edition [25], con modificaciones en los valores de Hb, glicemia, y creatinina sérica y presión sistólica en adultos, según experiencia en el país. Detalles en Anexo 0*

2 En Colombia se debe considerar **signo de peligro la presencia **≥50.000** formas asexuales/µl. de P. falciparum o en malaria mixta con P. vivax. Este hallazgo debe llevar a valoración médica para decidir si se trata de malaria grave (ver 4.10 y 4.10.5) y por lo tanto si requiere hospitalización y manejo IV. Pacientes con parasitema superior a 100.000 parásitos /µl) deben recibir tratamiento parenteral como primera opción.*

La hiperparasitemia y con menor frecuencia la falla hepática se destacan entre los critérios que más frecuentemente configuran los casos clasificados como de malaria grave en nuestro medio[21]

El principal objetivo en el tratamiento de la malaria complicada es prevenir la muerte. Los objetivos secundarios son la prevención de incapacidades, recrudescencias y la interrupción de la transmisión. La mortalidad en la malaria complicada no tratada es cercana al 100%. Con tratamiento antimaláricos la mortalidad cae en general a 15-20%, aunque dentro de la amplia definición hay síndromes asociados con tasas de mortalidad bajas, como el caso de la anemia severa y otros con mortalidad muy alta, como la acidosis metabólica. Las muertes por malaria complicada generalmente ocurren dentro de las primeras horas de admisión al hospital, de forma que es esencial que las concentraciones terapéuticas de los antimaláricos se obtengan tan pronto como sea posible. La malaria complicada es un evento que debe ser manejado en un nivel de

complejidad que disponga de la tecnología adecuada para garantizar el manejo de las complicaciones específicas.

El manejo de la malaria complicada comprende tres principales áreas: i) evaluación clínica del paciente, ii) tratamiento antimalárico específico, iii) terapia de apoyo y cuidados de soporte.

4.10.1 Evaluación clínica del paciente con malaria complicada

Una cuidadosa evaluación clínica del paciente es el primer aspecto esencial para garantizar el adecuado manejo de la malaria complicada y de los pacientes que potencialmente pueden evolucionar hacia ese cuadro. Se trata de identificar oportunamente los casos que pueden complicarse, por eso en esta Guia se propone diferenciar entre tres tipos de pacientes según la presencia de alteraciones relacionadas con malaria grave:

Malaria no complicada: paciente con signos y síntomas de enfermedad general como fiebre, escalofrío, sudoración, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, naúseas, vómito, diarrea, brote en la piel, prurito, anorexia.

Malaria con signos de peligro: paciente quien presenta signos clínicos o hallazgos parasitológicos que indican riesgo de una complicación. Los signos de peligro propuestos se presentan en el Cuadro 8. Las mujeres gestantes pueden presentar además de estos, otros signos de peligro que ponen en riesgo a la gestante y al producto de la gestación. Todo paciente con malaria que presente signos de peligro debe ser objeto de valoración médica para aclarar el significado de los hallazgos y decidir si se inicia el tratamiento antimalárico en forma ambulatoria u hospitalaria. Toda mujer gestante con cualquier signo de peligro deberá ser hospitalizada.

Malaria complicada: malaria con hallazgos clínicos o de laboratorio que indican compromiso grave de uno o varios órganos o sistemas (Cuadro 7).

Cuadro 8. Signos de peligro de malaria complicada

Tipo de alteración	Signos clínicos	Debe descartarse en el paciente
Signos neurologicos	**Debilidad extrema:** Incapacidad para ponerse de pie, sentarse, caminar, beber o lactar.	Acidosis metabólica (trastorno grave del pH de la sangre), deshidratación grave.
	Alteraciones de la consciencia y psicosis Delirio, letargia o inconsciencia, trastornos de comportamiento (irritable, agresivo)	

Signos pulmonares	**Signos de dificultad respiratoria:** Alteración del patrón respiratorio (Aleteo nasal, retracciones subcostales, alargamiento de la excursión respiratoria, tos).	Lesión pulmonar aguda, SDRA (sindrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, acidosis, anemia grave, infección pulmonar asociada
	Taquipnea: frecuencia respiratoria elevada para la edad: >60 en neonatos >50 en niños de 2 a 11 meses >40 en niños de 1 a 4 años. >24 en mayores de 5 años y adultos.	
Variaciones extremas en la temperatura corporal	**Hiperpirexia :** fiebre muy alta. Tº axilar ≥ 39,5°C, Tº rectal ≥40,5°C	Hiperparasitemia. Puede inducir respuesta inflamatoria sistémica (inflamación g neral zada) y convulsiones.
	Hipotermia: Temperatura corporal muy baja. Tº axilar ≤ 35,5ºC, Tº rectal ≤36,5°C	Sepsis (infección generalizada), falla circulatoria
Trastornos gastrointestinales	**Vómito a repetición** 5 o más episodios en las últimas 24 hora .	Deshidratación grave, acidosis
	Diarrea a repetición 5 o más episodios en las últimas 24 horas.	
Deshidratacion grave	**Signos de deshidratación grave:** Ojos hundidos, llora sin lágrimas, pérdida de turgencia de piel (signo de pliegue abdominal positivo: más de 2 segundos), alteración en la eliminación urinaria (eliminación escasa de orina o ausencia total de orina: oliguria o anuria), orina muy oscura, alteración neurológica (letárgico, inconsciente, no puede beber).	Acidosis, hipotensión grave, trastornos neurológicos, daño renal
	Llenado capilar lento: Llenado capilar en lecho ungueal: 3 o más segundos	
Signos en piel y mucosas	**Sangrado espontáneo** Sangrado espontáneo en mucosas	Disfunción hepática (factores de

	(boca, encías, nariz), tracto digestivo (vómito con sangre) o piel (puntos rojos –petequias- o moretones –equimosis-).	coagulación alterados), Trombocitopenia grave (disminución de las plaquetas)
	Palidez intensa Palidez intensa o definitiva en palmas, conjuntivas o lecho ungueal	Anemia grave
Signos hepaticos y renales	**Orina Oscura:** Orina roja, café o negra	Hemólisis masiva (ruptura de glóbulos rojos), anemia grave, daño renal, daño hepático.
	Hematuria (sangre en la orina) y hemoglobinuria(hemoglobina en la orina): Prueba de orina positiva para sangre o hemoglobin	Hemólisis masiva, anemia grave, daño renal
	Ictericia: Color amarillo en escleras, mucosas, piel,	Disfunción hepática, hemólisis masiva, Riesgo de daño renal y compromiso neurológico.
Signos parasitologicos	**Hiperparasitemia:** ≥50.000 formas asexuales/μl. de *P. falciparum* o en malaria mixta con *P. vivax*	Anemia grave y otras complicaciones
	Esquizontemia: Presencia de uno o más esquizontes de *P. falciparum* en la gota gruesa.	Anemia grave y otras complicaciones
Signos en gestantes	**Sangrado vaginal**	Desprendimiento placentario
	Dolor abdominal o pélvico: Dolor súbito intenso, continuo o calambres:	
	El feto no se mueve	Sufrimiento fetal
	Signos de toxemia o preclampsia: cefalea grave, hinchazón en ojos, cara, manos o pies, visión borrosa, visión de luces intermitentes, dolor torácico derecho o en el dorso superior, presión arterial por encima de 140/90 y niveles altos de proteína en la orina	Puede inducir hemorragia cerebral, Aborto, Desprendimiento de placenta, Muerte Materna y fetal
	Signos de parto prematuro: contracciones dolorosas o indoloras,	Puede inducir bajo

	que se producen a menos de 15 minutos de diferencia, presión pélvica baja, dolor sordo en espalda, pérdida de fluido vaginal dos semanas o más antes de la fecha prevista de parto o aumento o cambio de color (liquido claro, rosado o marrón) en el flujo vaginal, calambres abdominales similares a los calambres menstruales que pueden aparecer y desaparecer	peso al nacer, muerte neonatal

4.10.1.1 Conductas recomendadas ante la presencia de signos de peligro

En situaciones donde no haya disponibilidad inmediata de médico, ante la detección de uno o más síntomas de peligro, se recomienda:

1) Dar la primera dosis vía oral del esquema de primera línea según la especie de *Plasmodium* que fue diagnosticada (Tablas 2- 6).
2) Si el paciente presenta vómito incoercible colocar supositorio de artesunato (Cuadro 11)
3) Remitir para valoración por médico con una nota donde se especifique: i) el diagnóstico de malaria, detallando la especie de *Plasmodium* y parasitemia., ii) los signos de peligro clínicos o parasitológicos presentes, iii) el tratamiento iniciado y iv) adjuntar la lámina con la cual se hizo el diagnóstico inicial
4) En caso de no haber sido posible la referencia y hay tolerancia a la via oral continuar tratamiento según esquemas de malaria no complicada
5) Si persisten los signos de peligro continuar intentando referencia para atención médica y si no hay tolerancia a via oral continuar dosis diaria de artesunato rectal.

En situaciones donde hay atención médica, el médico realiza una valoración del paciente y solicita exámenes paraclínicos (glicemia, hematrocrito, hemoglobina, parasitemia y función renal). Si el paciente presenta uno o más hallazgos de complicación (Cuadro 7) deberá ser hospitalizado para recibir tratamiento antimalárico parenteral (Cuadro 9) y las terapias de soporte según las complicaciones.

Ante la presencia de signos de peligro pero sin evidencia clínica o de laboratorio de lesión de órgano o de complicación, se recomienda suministrar el **tratamiento oral de primera línea** (Tablas 2-6) y realizar vigilancia del estado clínico y monitoreo diario de la parasitemia. Ante la presencia de signos de peligro, así no configure cuadro de malaria complicada, se recomienda estabilizar debidamente al

paciente en el servicio de urgencias y si es necesario hospitalizar durante las primeras horas hasta su establización. Se recomienda dejar hospitalizado a todo paciente con signos de peligro que no viva cerca de un hospital o que tenga limitaciones para acceso al seguimiento médico. A continaución se presentan recomendaciones epecíficas sobre situaciones frecuentes con este tipo de pacientes y donde cambios en las conductas médicas pueden implicar una reducción en la mortalidad por malaria en el país:

- El vómito y la diarrea a repetición exigen de una valoración cuidadosa del estado de hidratación y de la adecuada función renal. El exceso de hidratación puede inducir edema pulmonar que se asocia con alto riesgo de muerte, mientras que la deshidratación si no se corrige rápidamente contribuirá a la acidosis metabólica.
- El vómito incoercible implica la administración del tratamiento antimalárico por vía parenteral. Prescribir antieméticos y el tratamiento antimalárico por vía oral en la casa no asegura la tolerancia del tratamiento y el paciente corre el riesgo de complicarse. Si recibe la primera dosis de tratamiento oral, debe permanecer en observación durante la primera hora para asegurar que no vomite el tratamiento.
- La hiperpirexia debe ser tratada y vigilada por el riesgo de inducir convulsiones.
- La hiperparasitemia y la esquizontemia exigen siempre un control de gota gruesa al menos cada 24 horas para establecer la respuesta al tratamiento. Algunas veces los pacientes son remitidos por presentar hiperparasitemia al diagnóstico y al llegar al nivel superior la gravedad del cuadro es ignorada por la parasitemia haber disminuído con la primera dosis de antimalárico. Los pacientes remitidos deben ser debidamente estudiados y manejados considerando que lo que motivó la remisión en la mayoría de los casos es la imposibilidad de un adecuado manejo en el lugar de origen.

4.10.1.2 Conductas ante la presencia de signos y síntomas de malaria complicada

La malaria complicada es una emergencia médica. La vía aérea debe ser asegurada en pacientes inconscientes y el estado circulatorio y ventilatorio debe ser evaluado. Los pacientes deben ser pesados, o el peso corporal debe ser debidamente estimado de forma que los antimaláricos y los otros medicamentos puedan ser dados de acuerdo al peso (Tablas 9 y 10). Debe asegurarse una vía intravenosa y los siguientes paraclínicos deben ser solicitados de forma inmediata: glicemia, hematrocrito, hemoglobina, parasitemia y en los adultos función renal y hepática Debe hacerse una evaluación clínica detallada con particular énfasis en el nivel de consciencia y en registrar la escala de coma. Para adultos se útiliza la escala de Glasgow y para niños se usa la escasa de Glasgow en niños o modificación de Blantyre (Anexo 0).

El nivel de acidosis es un determinante importante del desenlace, y por lo tanto debe medirse el bicarbonato en plasma o el nivel venoso de lactato. Si está disponible, debe medirse el pH arterial o capilar y gases arteriales en pacientes que están inconscientes, hiperventilando o en shock [24]. Debe tomarse sangre para determinación de parasitemia. La gota gruesa en *P. falciparum* puede suministrar pistas sobre el grado de severidad, que incluyen, no solo el nivel de parasitemia, sino también la presencia de más parásitos maduros (junto con la existencia de una mayor biomasa de parásitos secuestrados), la presencia de un inusual elevado número de esquizontes circulando, o la presencia de pigmento malárico visible en neutrófilos o monocitos. Todos estos factores han sido sugeridos como predictores de mal pronóstico.

En el abordaje inicial debe hacerse también cuadro hemático completo con conteo de plaquetas, así como pruebas de coagulación, cultivo de sangre y pruebas bioquímicas. Los cuidados con el balance hidrico son críticos en la malaria complicada. Diestrés respiratorio con respiración acidótica en pacientes severamente anémicos, a menudo indica hipovolemia y requiere rehidratación urgente y, cuando indicado, transfusion de sangre [24].

Considerar la remisión del primer nivel para un hospital de mayor complejidad si hay riesgo de complicación pulmonar, complicación obstétrica o se prevé la necesidad de transfusiones, diálisis, o procedimientos similares. Todo paciente con evidencia clínica de Síndrome de Dificultad Respiratoria o edema pulmonar debe ser remitido a una Unidad de Cuidados Intensivos.

4.10.2 Tratamiento antimalárico específico en malaria complicada

En la malaria complicada, es esencial que el tratamiento antimalárico sea iniciado lo más pronto posible. Actualmente se recomiendan dos tipos de medicamentos para el tratamiento de esta forma de malaria: los alcaloides de la cinchona (quinina y quinidina) y los derivados de la artemisinina (artesunato, artemeter y artemotil). En Colombia el tratamiento recomendado y que es suministrado por el Ministerio de la Proteccion Social como **primera línea** es el artesunato sódico via IV (Cuadro 9) y como segunda linea el diclorhidrato de quinina via intravenosa (Cuadro 10).

Varios derivados de artemisinina han sido usados para el tratamiento de la malaria complicada: artemeter, artemisinina (rectal), artemotil y artesunato. Las propiedades farmacocineticas del artesunato son superiores a las del artemeter y del artemotil y además es soluble en agua y puede ser dado por via intravenosa o intramuscular.

El artesunato debe ser administrado intravenoso en una dosis de 2.4 mg/ kg a las 0, 12 y 24 horas y posteriormente una vez al día[24]. El artesunato es dispensado como polvo de ácido artesunico. Este es disuelto en bicarbonato sódico (5%) para formar artesunato sódico[24].

En un primer paso entonces el polvo para la inyección debe ser reconctituido con 1 ml de bicarbonato sódico al 5% y debe ser agitado vigorosamente hasta que la solución quede clara. El segundo paso es diluir esta solución añadiendo 5ml de desxtrosa al 5% y agitar nuevamente. La cantidad requerida del medicamento debe ser administrada via IV, lentamente durante 2 – 3 minutos. Una alternativa es diluir la solución en 50 ml de solución glucosada 5% para administración IV durante una hora.

El polvo para inyección es dificil de disolver y debe tenerse cuidado para asegurarse que está completamente disuelto antes de la administración parenteral. La solución debe ser preparada fresca para cada administración y no debe ser almacenada. Debe ser siempre usada inmediatamente después de la reconstrucción. Si la solución está turbia o si tiene precipitados la preparación paranteral debe ser descartada.

Para uso IM (cuando no es posible la administración intravenosa), la dilución en el segundo paso se hace con 2 ml de dextrosa al 5% o solución salina normal y la inyección se coloca en la cara anterior del muslo[24].

Cuando el paciente tolere la via oral debe continuarse con un esquema completo del ACT de primera linea (artemether+ lumefantrina) (Tablas 2a y 2b). La administración de primaquina no hace parte del esquema de malaria complicada y por el contrario está contraindicada ante la presencia de algunas de las complicaciones de esta forma de malaria.

Cuadro 9 Primera línea de tratamiento para la malaria complicada *

Medicamento y presentación	**Dosis y vía de administración en adultos**	**Dosis y vía de administración en niños**
Artesunato IV	2.4 mg / kg i.v al ingreso (tiempo 0) y luego a las 12 y 24 horas. Continuar una vez al día hasta tolerar VO o hasta completar 7 días	Igual a los adultos Contraindicado en menores de 6 meses
Artemether + lumefantrine Tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de Lumefantrine	Al tolerar la via oral: administrar 6 dosis en total, distribuidas en dos tomas al día por tres días.	Al tolerar la via oral: administrar 6 dosis en total, distribuídas en dos tomas al día por tres dias.

*En mujeres embarazadas y niños menores de 6 meses, la primera opción es Quina IV + clindamicina (Cuadro 10)

La **segunda linea** para tratamiento de la malaria complicada en Colombia es el diclorhidrato de quinina y es también la **primera opción durante el primer trimestre del embarazo**. Debe observarse, que mientras muchos antimaláricos son prescritos en forma de base, por razones históricas las dosis de quinina son recomendadas en términos de sal (sulfato para uso oral y diclorhidrato para el uso parenteral). La quinina debe ser administrada IV solamente por infusión, nunca en inyección intravenosa ya que produce hipotensión y falla cardiaca. La aplicación IV de la quinina no debe exeder los 5 mg de sal / kg por hora (dosis de carga inicial de 20 mg/ kg en 4 horas y dosis de mantenimiento de 10mg/kg). La dosis debe ser disuelta en dextrosa al 5% (10 ml por kg, hasta máximo 500ml). Es importante no recargar al paciente con líquidos intravenosos, para esto el volumen de perfusión de la quinina se debe tener en cuenta a la hora de calcular el total de líquido requerido para 24 horas. Por ejemplo; los requerimientos de líquidos para un adulto que pese 50 kg son de 50 ml/kg por lo cual 50 x 50 = 2500 ml. Al calcular la dosis de quinina se establece que el paciente recibirá 3 x 500 ml de la infusión de quinina cada día lo cual corresponde a 1.500 ml, por lo tanto el paciente necesitará adicional 1000 ml de líquidos de mantenimiento para un total de 2500 ml en 24 horas.

La primera dosis (dosis de carga) es la más importante en el tratamiento de la malaria complicada. Aunque la quinina puede causar hipotensión si se administra rápido y aunque la sobredosis puede asociarse con ceguera y sordera, estos efectos adversos son raros en el tratamiento de la malaria complicada. Los peligros de tratamiento insuficiente (muerte por malaria), exceden los riesgos de tratamiento excesivo en las dosis iniciales. La dosis de carga, sin embargo, se puede omitir si el paciente ha recibido una adecuada dosis de quinina (>40 mg sal /kg) en los últimos dos días. Si la dosis de mantenimiento se requiere todavía después de 48 h de iniciado el tratamiento, la dosis de mantenimiento se puede reducir a 7 mg/kg con el fin de evitar el riesgo de acumulación.

La quinina puede acumularse en situaciones de disfunción severa de organos vitales. Si no hay mejora clínica después de 48 horas, o en casos de falla renal aguda, la dosis de mantenimiento debe ser reducida en una tercera parte para evitar acumulación. Si el paciente está recibiendo hemodialisis o hemofiltración no se requieren ajustes en la dosis. En pacientes con disfunción hepática también es necesario hacer ajustes reduciendo la dosis en una tercera parte.

Si la via intravenosa no es posible, o si no puede ser usada de forma segura, una alternativa es usar la via intramuscular. El pico plasmático es similar en las dos rutas, sin embargo por via intramuscular puede haber absorción errática de la quinina especialmente en pacientes con shock. La inyección intramuscular es dolorosa y puede producir necrosis local y formación de absceso. En caso de requerirse la aplicación intramuscular esta debe hacerse en la region anterior del muslo y no en la nalga, por el riesgo de daño al nervio ciatico. La primera dosis debe ser divida en 10 mg/ kg en cada muslo. El diclorhidrato de quinina no diluido, a una concentración de 300 mg / ml tiene un pH ácido y la inyección IM es dolorosa, por lo tanto es mejor diluir a 60-100 mg/ml [24].

Tener en cuenta que la quinina causa regularmente un complejo de síntomas conocido como cinchonismo (tinitus, perdida de audición de tonos altos, dolor de cabeza, nauseas, mareo, disfonia y alteraciones de la visión) el cual no es indicación para suprimir el tratamiento en caso de no ser severos. El efecto adverso más importante es la hiperinsulinemia e hipoglicemia particularmente importante en mujeres embarazadas (50 % de embarazadas en segundo o tercer trimestre con Malaria complicada tratadas con quinina desarrollan hipoglicemia) por lo cual se recomienda usar en estos casos artesunato o de lo contrario hacer glucometrias cada 4 horas. La quinina causa en un 10 % prolongación del intervalo QT por lo cual se debe tener precaución de no combinar con otros medicamentos que tengan el mismo efecto. La sobredosis de quinina es potencialmente fatal por su efecto cardiotoxico.

Cuadro 10 Segunda línea de tratamiento para la malaria complicadaMedicamento y presentación	**Dosis y vía de administración en adultos**	**Dosis y vía de administración en niños**
Quinina diclorhidrato Ampollas de 600 mg/ 2ml solución inyectable	Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg, disuelto en 300-500ml de Dextrosa al 5%, ó al 10%, en proporción de 5 a 10 ml por kg (máximo 500 ml) para pasar en 4 horas. Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg/dosis cada 8 horas; disolver y pasar en 4 horas, igual que para la dosis inicial. Pasar a quinina vía oral una vez el paciente se recupere de su complicación hasta completar 7 días de tratamiento con quinina.	Igual que en los adultos
Clindamicina tabletas de 300 mg ó Doxiciclina*	Dosis: 15–20 mg/ kg /día repartidos en 3 ó 4 dosis durante 5 días. Ó *Dosis: 3 mg/kg/ día una vez al día por 5 días	Igual a los adultos. Doxicilina solo en mayores de 8 años y dosificación igual a los adultos

*Se puede utilizar como alternativa en adultos y en niños mayores de 8 años

Manejo de urgencia con artemisininas via rectal antes de la remisión

El riesgo de muerte por malaria complicada es mayor en las primeras 24 horas. En muchas de las áreas endémicas de malaria en Colombia el transporte de pacientes hacia los centros de atención adecuados para el manejo de esta forma de malaria no es fácil y puede retardar el inicio del tratamiento lo que puede propiciar el deterioro del paciente o la muerte. A menos que el tiempo de traslado sea realmente corto, se recomienda que los pacientes sean tratados antes de la referencia, con la primera dosis de los esquemas indicados via parenteral o por via rectal. Ante la imposibilidad de administración IV de artesunato o quinina, se recomienda la administración de artesunato rectal, artesunato IM o como ultima alternativa quinina IM (con las consideraciones anteriormente hechas).

Los supositorios de artesunato están indicados en aquellas situaciones en donde no es posible la administración del artesunato por vía IV o IM y debe ser utilizado como medida inicial mientras el paciente accede a un nivel adecuado de atención. La dosis recomendada es de 10 mg/kg (al día) [24]. En caso de que el supositorio sea expulsado del recto dentro de los 30 minutos de su inserción, un segundo supositorio debe ser colocado. En niños pequeños, las nalgas deben ser mantenidas juntas, por 10 minutos para asegurar la retención de la cápsula. La dosis debe ser administrada una vez, para continuar lo antes posible con el tratamiento definitivo[24]. Debe observarse que los supositorios de artesunato permanecen estables hasta 40°C por lo tanto requieren mantenerse en adecuadas condiciones durante el transporte y almacenamiento.

4.10.3 Manejo de las complicaciones y cuidados de soporte

Después de la valoración inicial y del inicio del tratamiento antimalárico deben tomarse medidas para que el paciente tenga cuidados de enfermería rigurosos y si es posible atención en una unidad de cuidados intensivos. Debe llevarse un control estricto de signos vitales, frecuencia y patrón respiratorio, escala de coma y conteo de orina. La glucosa en sangre debe ser medida cada 4 horas, particularmente en pacientes inconscientes. El Cuadro 12 resume las principales medidas a tener encuenta de acuerdo a las manifestaciones y el Anexo 0 presenta mayor detalle sobre el manejo de algunas complicaciones.

Los requerimientos de líquidos deben ser evaluados individualmente. Los adultos con malaria complicada son muy vulnerables a una sobrecarga de líquidos con un delgada línea divisoria entre deshidratación con empeoramiento del daño renal y sobrehidratación, con el riesgo de precipitar un edema pulmonar. Si el paciente se torna oligúrico (<0,4 ml de orina /kg por hora) a pesar de adecuada rehidratación, y si la urea sanguínea o la creatinina está aumentando, los líquidos deben

limitarse solo al remplazo de las pérdidas[24]. Los niños, por otra parte son más susceptibles a estar deshidratados y pueden responder bien a bolos de líquidos. La presión venosa central debe ser mantenida entre 0-5 cm. Si la presión venosa está elevada (usualmente por el exeso de líquidos), el paciente debe ser colocado con la cabeza elevada a un ángulo de 45º, y si es necesario, debe administrarse furosemida intravenosa. Si está disponible, hemofiltración debe ser iniciada tempranamente para falla renal aguda o acidosis metabólica severa que no responda a la rehidratación[24].

Si la glucosa en sangre es <2,2 mmol/ l, la hipoglicemia debe ser tratada inmediatamente (0.3 – 0.5 g/kg de glucosa). La hipoglicemia se debe sospechar ante un deterioro súbito. Las pruebas de tiras reactivas pueden sobrestimar la frecuencia de hipoglicemia, de modo que es necesaria la confirmación por laboratorio.

Pacientes con edema pulmonar agudo deben ser colocados en posición vertical y recibir oxigeno y las presiones de llenado del lado derecho del corazón deben ser reducidas con los diferentes tratamientos disponibles (diuréticos de asa, opiáceos, venodilatadores, flebotomía, hemofiltración, diálisis). La presión del lado derecho debe ser reducida al nivel más bajo compatible con un adecuado gasto cardíaco. Ventilación de presión positiva debe iniciarse precozmente si el paciente se torna hipóxico[24].

Menos de 5% de los pacientes con malaria complicada desarrollan coagulación intravascular diseminada clínicamente significativa. Estos pacientes deben recibir transfusiones sanguíneas y vitamina K. Pacientes con nuemonía secundaria deben recibir tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación, al menos que haya una clara evidencia de brocoaspiración, en cuyo caso penicilina o clindamicina serán adecuados. Niños con persistencia de fiebre a pesar de la reducción en la parasitemia pueden tener una infección sistémica por *Salmonella*. Infecciones del tracto urinario son comunes en pacientes con sonda.

Cuadro 11 .Manejo clinico inmediato de manifestaciones de malaria complicada [24]

Manifestación/ complicación	Manejo inmediato
Coma (malaria cerebral)	Mantener vías aéreas, coloque de lado el paciente, excluir otras causas tratables de coma (ej. Hipoglicemia, meningitis bacteriana); evite la administración de medicamentos como corticoides, heparina y adrenalina; entubar si es necesario.
Convulsiones	Mantener vías aéreas; tratar oportunamente Con diazepam IV o rectal o paraldehido IM.
Hipoglicemia	Evaluar glicemia; corregir hipoglicemia y mantener con infusión continua de glucosa.

Choque	Sospechar septicemia; realizar cultivos de sangre; administrar antibióticos parenterales, corregir disturbios hemodinámicas
Falla renal aguda	Excluir causas pre renales, evaluar balance liquido y sodio urinario; si se ha establecido una falla renal realizar hemofiltracion o hemodiálisis, o si no es disponible, diálisis peritoneal.
Edema pulmonar agudo	Mantener al paciente en posición semisentada en ángulo de 45º, administrar oxígeno, suspender líquidos intravenosos, intubar y administrar presión positiva al final de la expiración / presión positiva continua en la vía aérea ante hipoxemia que ponga en peligro la vida.
Acidosis metabólica	Excluir o tratar la hipoglicemia, hipovolemia y septicemia. Si es severa realizar hemofiltracion o hemodiálisis.
Anemia severa	Transfundir con sangre fresca total
Hemorragias espontáneas y coagulopatias	Transfundir con sangre fresca total segura (crioprecipitados, sangre fresca congelada y plaquetas si es posible); administrar inyección de vitamina K
Hiperpirexia	Aplica medios físicos, esponjas tibias, airear y drogas antipiréticas
Hiperparasitemia	El tratamiento oral bajo supervisión estrecha es efectivo en el tratamiento de pacientes que no tienen otra manifestación de complicaciones (4.8.6).

4.10.4 Manejo de la malaria complicada en el embarazo

Las mujeres embarazadas, particularmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo son más susceptibles a desarrollar malaria complicada que otros adultos. Existen más probabilidades de sufrir malaria cerebral y están particularmente expuestas a desarrollar hipoglicemia y edema pulmonar. La mortalidad por malaria durante el embarazo es 2 a 10 veces mayor que en no embarazadas. Las parasitemias pueden ser hasta 10 veces más altas que en pacientes no embarazadas, ó pueden ser negativas en sangre periférica ya que hay atrapamiento de parásitos en la placenta. La malaria predispone a preeclampsia y eclampsia y la muerte fetal y el trabajo de parto prematuro son comunes. Malaria complicada también se puede presentar inmediatamente después del parto e infecciones bacterianas postparto son una complicación común en estas situaciones.

La hipoglicemia debe esperarse y a menudo es recurrente si la paciente está recibiendo quinina, por lo cual el artesunato es preferible sobre la quinina durante el segundo y tercer trimestre. En el primer trimestre el riesgo de hipoglicemia

asociado a la quinina es menor, por lo tanto la quinina es la primera opción. Los antimaláricos deben ser usados en las dosis completas indicadas según el peso.

Las embarazadas con malaria cerebral e hipoglicémicas, pueden ser asintomáticas o pueden cursar con un deterioro en el nivel de conciencia, presentar posición en extensión o convulsiones. La hipoglicemia también puede reaparecer después de la corrección con glucosa IV. Por estas razones se debe realizar el monitoreo regular de la glicemia en todas las embarazadas con malaria complicada.

Edema pulmonar agudo puede ocurrir durante el trabajo de parto o inmediatamente después del parto pero también pude ocurrir en cualquier momento durante la primera semana posparto. La anemia severa, el aumento en el volumen sanguíneo y la resistencia periférica que sigue a la separación placentaria pueden precipitar un edema pulmonar agudo y falla cardíaca. Esta es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato.

Detalles sobre el manejo de manifestaciones clínicas específicas en malaria complicada se presentan en el Anexo 0

4.10.5 Manejo de pacientes con hiperparasitemia

La relación entre intensidad de la parasitemia y pronóstico varía a diferentes niveles de la endemicidad por malaria. Muchos pacientes hiperparasitémicos pueden tener evidencia de daño de un organo vital, pero , por otra parte hay un subgrupo en el cual no hay otras manifestaciones de enfermedad complicada. Son pacientes con signos y síntomas compatibles con el diagnóstico de malaria no complicada pero con parasitemias elevadas. La importancia del manejo adecuado de estos casos radica en el mayor riesgo de progresar a malaria complicada y a la mayor probabilidad que tienen de presentar fallas terapéuticas[24]. En general se asume que la resistencia a los antimaláricos tiene más probabilidad de aparecer en pacientes con alta parasitemia y poca inmunidad[24]. Se acepta que más de 2% de glóbulos rojos parasitados (grp) (> de 100.000 parásitos/µl) puede ser considerado hiperparasitemia en areas de baja transmisión. En Colombia se ha considerado como hiperparasitemia, la presencia de más de 50.000 parásitos/ µl. La recomendación para el manejo es que los pacientes con malaria por *P. falciparum*, hiperparasitemicos que no tengan otros signos de malaria complicada deben ser tratados via oral con las combinaciones de derivados de artemisinina (en Colombia el esquema de ATM+LUM recomendado en malaria no complicada), bajo las siguientes condiciones:

- el paciente debe ser monitoreado de cerca durante las primeras 48 horas del inicio del tratamiento
- si el paciente no retiene la medicación oral, debe iniciarse tratamiento parenteral sin demora alguna.

- Pacientes con parasitema superior a 100.000 parásitos /µl) deben recibir tratamiento parenteral como primera opción.

4.10.6 Tratamiento de la malaria por *P. vivax* complicada

Aunque en general se considera que la malaria por *P. vivax* es benigna, con baja tasa de letalidad, esta forma de malaria causa un cuadro febril debilitante y algunas veces también puede causar un cuadro grave como en la malaria por *P. falciparum*. Las manifestaciones que con mayor frecuencia se han reportado son malaria cerebral, anemia severa, trombocitopenia severa, pancitopenia, ictericia, ruptura esplénica, falla renal aguda y síndrome de diestrés respiratorio. El tratamiento y el manejo de soporte es el mismo que en un caso de malaria grave por *P. falciparum*. (4.10).

5 VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA

En los capitulos anteriores de esta Guía se han hecho recomendaciones sobre la atención de los pacientes con malaria en el contexto de la atención individual. En los items 4.7y 4.8 se presentan las conductas a seguir en el seguimiento de los casos y la detección y manejo de la falla terapéutica. Para cada uno de los aspectos del manejo de los casos, el anexo 0 presenta consideraciones sobre las funciones de los distintos actores del sistema. En esta sección de la Guía se hacen algunas consideraciones generales sobre las acciones de vigilancia en salud pública de la malaria y la importancia que en esto tiene el cumplimiento de disposiciones sobre la notificación y otras acciones que se deben dar durante la atención individual. Las normas nacionales sobre la vigilancia en salud pública de la malaria son establecidas por el Ministerio de la Protección Social y el Instituto Nacional de Salud y están desarrolladas en el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de la Malaria[11].

5.1 NOTIFICACIÓN E INVESTIGACIÓN DE CASOS

El Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) incluye un componente para la notificación, investigación y vigilancia de casos y mortalidad por malaria que se constituye en la base de información e inteligencia epidemiológica para la toma de decisiones en cuanto a la atención y control de esta enfermedad. En los últimos dos años el SIVIGILA ha tenido una transformación hacia un sistema de notificación individual con desarrollo de una estructura informática para la automatización de la información en bases de datos. El nuevo diseño permite que cualquier nivel del sistema de salud tenga acceso a la información con el grado de desagregación que se requiera. De esta forma el análisis periódico de las bases de datos debe orientar acciones para mejorar la atención, la cobertura y el acceso al tratamiento. Es por lo tanto una tarea esencial en salud pública en las áreas maláricas, cumplir oportunamente con la notificación al SIVIGILA y promover el uso de la información.

Para el seguimiento de las definiciones de caso y las disposiciones sobre investigación de casos y muertes debe seguirse lo dispuesto en el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de la Malaria[11]. En el anexo 0 se hace un resume de las principales obligaciones de los distintos actores con respecto a la notificación y uso de la información de casos de malaria.

5.2 VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMALÁRICOS

La vigilancia de la resistencia a los antimaláricos se debe realizar mediante el uso sistemático de herramientas de evaluación clínicas y de laboratorio debidamente estandarizadas. Las evaluaciones de eficacia terapéutica (en inglés TEC de Therapeutic Efficacy Trials) son la principal herramienta para orientar ajustes en la política de antimaláricos en el país . El seguimiento sistemático de casos tratados y el monitoreo de variaciones temporales en patrones de resistencia in vitro son otras herramientas que aportan informacion complementaria a los TEC. La integración adecuada de estas herramientas, bajo una estrategia nacional, con participación de distintos actores puede consolidar un sistema de vigilancia que genere información oportuna y confiable sobre el comportamiento de este evento en el país y permita hacer a tiempo los ajustes necesarios en los esquemas de tratamiento. En el anexo 0 se hace una revisión de los componentes de una estrategia de vigilancia de este evento y los criterios de clasificación de la OMS para la falla terapéutica a los antimaláricos y en el anexo 0 se hacen consideraciones sobre el papel de los distintos actores del sistema en la vigilancia de este fenómeno en el país.

5.3 VIGILANCIA DE REACCIONES ADVERSAS A LOS ANTIMALÁRICOS

Los antimaláricos pueden presentar en su conjunto una amplia gama de efectos adversos que es importante conocer para alertar al paciente y evitar complicaciones. Las reacciones más importantes y frecuentes están relacionadas con el uso de la quinina y el riesgo de anemia hemolítica con el uso de la primaquina en la malaria por *P. vivax*. En el Anexo 0 se presentan los principales efectos adversos de los antimaláricos recomendados para su uso en Colombia.

La notificación sistemática de efectos adversos constituye un elemento importante para el Ministerio de la Protección Social orientar la política de antimaláricos. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ha establecido en el país un sistema para de farmacovigilancia que incluye procedimietos y herramientas para la notificación de efectos adversos a los medicamentos. En el Anexo 0 se presenta el Formato para la notificación de reacciones adversas establecido por el INVIMA. En el contexto en que se dá la atención de la malaria en las zonas endémicas, se ha venido promoviendo la implementación de los formatos de notificación en toda la red de puestos de diagnóstico y tratamiento para que siga el flujo de información a traves de los regentes o auxiliares de farmacia municipales, luego a la oficina de control de medicamentos departamental y de allí al INVIMA.

6 EVALUACIÓN DE LA GESTIÓN EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Las acciones de diagnóstico y tratamiento de casos son sin duda el componente más importante del Programa Nacional de Control de la Malaria. Las acciones que se emprendan para garantizar amplias coberturas en diagnóstico y tratamiento y acceso oportuno a los medicamentos recomendados tienen, además de los beneficios individuales para los pacientes, un efecto colectivo de gran importancia en la interrupción de la transmisión. Por lo tanto es necesario difundir entre los distintos actores del sistema orientaciones sobre los parámetros que deben ser monitoreados periódicamente para que en el país mejore cada día la atención y el control de esta enfermedad. Gran parte de los resultados frente a los indicadores aquí propuestos dependerán de la correcta implementación de las recomendaciones contenidas en esta Guia:

Indicadores de impacto

- Número de muertes por malaria
- Letalidad en malaria
- Número de hospitalizaciones por malaria.
- Número de casos de malaria complicada.
- Número de muertes por malaria en grupos especiales (niños y mujeres embarazas)
- Proporción de casos de malaria por *P. falciparum*

Indicadores de resultado

- Índice de láminas examinadas
- Índice de láminas positivas (una elevada proporción de láminas positivas indica que el sistema solamente está captando las personas con una posibilidad muy alta de tener malaria. Si bien esto puede ser debido a una muy buena focalización y comprensión de la dinámica al interior de los focos, generalmente lo que indica es que la red de diagnóstico se está limitando a atender la demanda y que no se realiza búsqueda activa. La importancia epidemiológica que tiene el inicio precoz del tratamiento para interrumpir la cadena de transmisión enfatiza la necesidad de incrementar la detección de casos).
- Proporción de casos con tiempo entre el inicio de los síntomas e inicios del tratamiento inferior a 72 horas (es un indicador generado automáticamente por el SIVIGILA, que permite monitorear de forma muy objetiva el acceso al diagnóstico y la cobertura de la Red).
- Proporción de casos recientemente tratados del total de casos (Se trata de un parámetro registrado en el SIVIGILA, diferencia los casos “nuevos” de los que refieren haber recibido tratamiento en los 40 días anteriores. Una proporción inusualmente elevada de casos “reincidentes” indica problemas en la efectividad de la atención que pueden ir desde falla terapéutica por resistencia, por mala prescripción o mala aherencia hasta reinfecciones.
- Proporción de puestos de atención sin desabastecimiento de antimaláricos

- Proporción de puestos de atención con guías de tratamiento
- Proporción de puestos de atención sin deficiencias en la notificación de casos
- Proporción de puestos de atención con microscopio en buenas condiciones
- Microscopistas con evaluaciones de desempeño en estándares adecuados
- Microscopistas con evaluaciones de competencias adecuadas

Indicadores de proceso

- Número de profesionales capacitados en la aplicación de las Guías de Atención Integral
- Actividades de búsqueda activa
- Número de microscopistas con evaluación de desempeño
- Número de microscopistas con evaluación de competencias
- Número de puestos de atención supervisados una vez trimestralmente

BIBLIOGRAFIA

1. *Alger, Jackeline M* Diagnostico Microscópico de la Malaria. Gota Gruesa y Extendido Fino. Rev Med Hond 1999; 67:216-218

2. *Alvarez, G, et al. Efficacy of three choroquine-primaquine regimens for treatment of Plasmodium vivax malaria in Colombia. Am. J. Trop, Med Hyg, 75(4) 2006 pp 605-609*

3. Blair S, Rev Infectio 6(1) 2002

4. Blair S. Resistencia de Plasmodium a drogas em Colombia 1961-1986. Biomédica 1986;6:3-4.

5. Blair S, Lacharme LL, Carmona F. Resistance of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs in Zaragoza Antioquia, Colombia). Mem Inst Oswaldo Cruz 2002;97:401-6.

6. Blair S, Lacharme LL, Fonseca JC, Tobón A. Resistance of Plasmodium falciparum to 3 antimalarials in Turbo (Antioquia, Colombia), 1998. Rev Panam Salud Pública 001;9:23-9.

7. Castillo et al. Mem Inst Osw Cruz, Vol 97 (4): 559-562, June 2002

8. Ferreira, M. “Patología, Fisiopatología, Quadro Clínico e Diagnóstico da Malaria”, en. *Tratado de Infectologia*. Veronesi R. Ed. Atheneu São Paulo 1996.

9. González I, Evaluación de la eficacia terapéutica y de la seguridad de la combinación de amodiaquina y sulfadoxina/pirimetamina en el tratamiento de malaria no complicada por P. falciparum en el municipio de Tadó, Chocó, en la Costa Pacífica Colombiana, En Programa de pequeños subsidios en enfermedades tropicales. Informes Finales. Organización Panamericana de la Salud 2004

10. Gonzalez I, et al. TDR/Eficacia de amodiaquina y sulfadoxina-pirimetamina en el tratamiento de malaria no complicada por Plasmodium falciparum en Nariño, Colombia 1999- 002.Biomédica 2003, 23: 38 – 46

11. Insituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia de malaria. http://www.ins.gov.co/?idcategoria=5620

12. Lopez a, et al. Rev. Epidemiologica de Antioquia 24(3) 1999

13. Moore DV, Lanier SR 1961. Observations on two *Plasmodium* infections with an abnormal response to chloroquine. AM J Trop Med Hyg 10: 5-9.
14. Meneses, Beatriz E; Blair, SilviaMalaria por Plasmodium ovale. Presentacion del primer caso colombiano Acta méd. Colomb 20(6):288-91, nov.-dic. 1995

15. Mueller, I et al. Key gaps in the knowledge of Plasmodium vivax, a neglected human malaria parasite. The Lancet Vol 9 2009

16. Organización Mundial da Saúde. Tratamento da malária grave e complicada. Guia de Condutas Práticas. Segunda Edição. Brasilia 2000

17. Osorio LE, Giraldo LE, Grajales LF, Arriaga AL, Andrade AL, Ruebush TK et al. Assessment of therapeutic response of Plasmodium falciparum to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in an area of low malaria transmission in Colombia. Am J Trop Med Hyg 1999;61:968-72.

18. Osorio L. Evaluación de Eficacia terapéutica in vivo de cloroquina y sulfadoxina/pirimetamina para el tratramiento de la malaria no complicada por P. falciparum, municipio de Quibdo, Colombia En Programa de pequeños subsidios en enfermedades tropicales. Informes Finales. Organización Panamericana de la Salud 2004

19. Pereira, N, G. “Febre e seus mecanismos. O exame clínoco e encaminhamento. Diagnóstico do Paciente Febril” en *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitarias*. Coura, J R. Ed Guanabara Koogan Rio de Janeiro 2005.

20. Talmand, A,M, et al. Gametocytogenesis : the puberty of *Plasmodium falciparum. Malaria Journal 2002 3:24*

21. *Tobón A, et al. Epidemiología de la malaria falciparum complicada: estudios de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia 2003. Rev. Bras Epidemiol 2006, 9 (3) 283-96*

22. Wongsrichanalai, Ch, et al. A Review of Malaria Diagnostic Tools: Microscopy and Rapid Diagnostic Test (RDT). *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 77(Suppl 6), 2007, pp. 119–127

23. Warrel D,A and Gilles H. M. Essential Malariology. Fourth edition. Arnold . Lodon 2002

24. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Switzerland. 2006

25. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 2nd edition. Switzerland. 2010

26. World Health Organization (2000) Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000:94 (Suppl. 1): 1-90.
27. World Health Organization, 2000. Malaria Diagnosis New Perspectives. Report of a Joint WHO/USAID Informal Consultation, October 25-27, 2000. Geneva: WHO.

28. World Health Organization. Western Pacific Regional Office. Malaria Rapid Diagnostic Test Home. http://www.wpro.who.int/sites/rdt

ANEXOS

Página

Anexo 1. Flujograma atencion paciente malaria 67

Anexo 2. Anexo Procedimientos para la realización de la Gota Gruesa y el Extendido de sangre perfiférica 68

Anexo 3. Gestión de calidad del Diagnóstico de Malaria 73

Anexo 4. Conceptos de parasitología y microscopía en malaria 77

Anexo 5. Diagnóstico Diferencial en Malaria 80

Anexo 6. Cuadro de Procedmientos de AIEPI para la atención del paciente con fiebre 86

Anexo 7. Características de los Antimaláricos 90

Anexo 8. Ficha para la Supervisón de los Puestos de Diagnóstico de Malaria 100

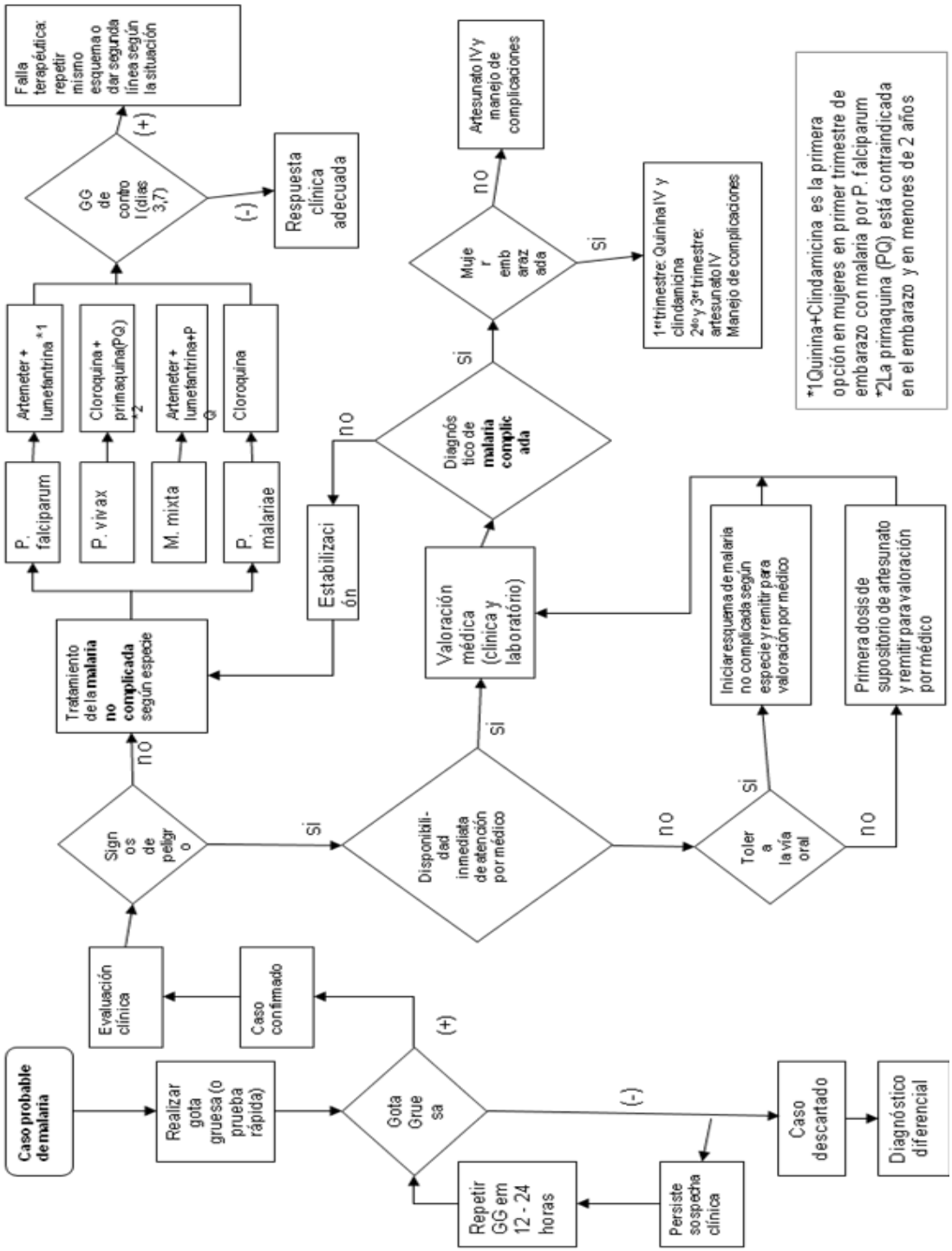
Anexo 9. Aspectos adicionales del manejo clínico en malaria complicada 101

Anexo 10. Clasificación de la falla terapéutica a los antimaláricos y conceptos sobre los componentes del sistema de vigilancia de la resistencia a los antimaláricos 109

Anexo 11. Reporte de sospecha de reacción adversa a los medicamentos 112

Anexo 12. Funciones de los distintos actores del Sistema en la atención y el manejo de la malaria en Colombia 114

Anexo 1. Flujograma atencion paciente malaria



Anexo 2. Anexo Procedimientos para la realización de la Gota Gruesa y el Extendido de sangre perfiférica

Las siguientes son las recomendaciones para el diagnóstico de la malaria por gota gruesa.

Toma de muestra y elaboración de la gota gruesa

- La toma de muestras debe hacerse siguiendo las normas generales de asepsia, antisepsia y bioseguridad.
- El momento de toma de la muestra de sangre es independiente de la presencia del pico febril en el paciente. Sin embargo, por los motivos descritos en la sección 3.1 es recomendable tomar la muestra o repetirla durante o unas horas después de la fiebre.
- Las láminas de vidrio a emplear deben estar meticulosamente limpias con agua y jabón, así como desengrasadas con alcohol.
- 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*.
- Elaborar y colorear la gota gruesa siguiendo los lineamientos nacionales descritos en el documento Manejo integral de malaria.
- La solución colorante de trabajo será siempre preparada en el momento antes de su uso, a diferencia de las soluciones madre, las cuales pueden almacenarse durante mucho tiempo.

Lectura de la gota gruesa

- Es necesario utilizar 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 para identificar estructuras parasitarias y para visualizar el pigmento malárico tenue en estadíos que están en proceso de maduración.
- El diagnóstico por gota gruesa consiste en examinar la lámina para determinar la positividad o negatividad de la muestra, se enfoca inicialmente un campo microscópico ideal (de 10-20 leucocitos/campo) para determinar la especie o especies infectantes y realizar el recuento parasitario informándolo en términos de parásitos/µL de sangre:

$$\#\text{ de parásitos/ µl de sangre} = \frac{\#\text{ de parásitos x 8.000 leucocitos/µl}}{100\text{ leucocitos}}$$

- La gota gruesa se considera **NEGATIVA** cuando no se observan las formas del parásito en por lo menos 200 campos microscópicos observados.
- Una muestra se considera **POSITIVA** para *Plasmodium* cuando se observan **UNA o más** de las formas parasitarias características de la(s) especie(s)

infectante(s): trofozoítos jóvenes, trofozoítos maduros, esquizontes y gametocitos.

- La infección mixta es la infección que presenta más de una especie de parásito. Los más esperado en nuestro medio es la coinfección por *P. vivax y P. falciparum*. Con frecuencia el diagnóstico no es fácil debido a la semejanza entre formas jóvenes de *P. falciparum y P. vivax* y a la competencia entre los parásitos lo cual genera predominio de una de la especies parasitarias. Para definir el diagnóstico de la coinfección es posible recurrir a los siguientes criterios:

    - Cuando se visualizan formas sexuadas (gametocitos) de *P. falciparum* además de las formas de *P. vivax*, el hallazgo de estas formas permite hacer el diagnóstico.
    - Cuando se considera que puede tratarse de una coinfección, pero no hay presencia de gametocitos de *P. falciparum,* el diagnóstico se puede realizar estableciendo la cantidad de formas parasitarias compatibles con *P. falciparum* y con *P. vivax*, en 100 formas parasitarias observadas. Si al realizar el recuento las formas compatibles con *P. falciparum* corresponden a 40% o más, se puede considerar como 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 trofozoitos de *P. falciparum* en por lo menos 80 formas para obtener el 40%.

    Ante la duda de encontrarse frente a una infección mixta es recomendable recurrir al extendido de sangre periférica para observar las morfolgía del parásito y de los góbulo rojos infectados.

Informe de resultados

- Para el informe de resultados es necesario informar el método de diagnóstico (gota gruesa o extendido de sangre periférica o prueba rápida) seguido de la palabra negativo o positivo. Cuando el diagnóstico es positivo, se informa la especie de *Plasmodium* infectante y por último, se debe informar el recuento parasitario por microlitro de sangre para todas las especies. En el caso de *P.falciparum* se debe informar el recuento de formas asexuadas y la presencia o no de formas sexuadas. En caso de encontrar trofozoítos maduros o esquizontes de *P. falciparum* se debe realizar la observación en el informe del resultado.
- Para *P. vivax* se cuentan todas las formas indistintamente y no se requiere hacer la diferenciación ni anotación alguna sobre los estadios parasitarios.
- En el caso de infección mixta, es necesario realizar recuento parasitario informando primero la especie predominante y posteriormente la que se encuentra subordinada.

Consideraciones especiales

- Si luego de realizar la gota gruesa el resultado es negativo pero se tiene una alta evidencia epidemiológica de padecer malaria, se sugiere tomar muestras seriadas cada 12 horas hasta por 48 horas.
- En el caso de examinar una muestra de un paciente que presente sólo gametocitos de *P. falciparum* se debe indagar si fue previamente diagnosticado con malaria por esta especie y sobre el esquema de tratamiento recibido: si recibió el tratamiento adecuado y completo, se informa la muestra como positiva, pero lo anterior no indica enfermedad malárica y no es necesario suministrarle tratamiento nuevamente ya que la primaquina es un gametocida que garantiza la supresión total de la infectividad de los gametocitos para los vectores.(6 y 7). Si por el contrario, el paciente no recibió tratamiento o este fue incompleto, se debe suministrar el esquema completo de acuerdo a los lineamientos nacionales vigentes.
- En el reporte al paciente es necesario realizar las siguientes especificaciones:
    - Cuando se observen solamente gametocitos de *P. falciparum* es necesario especificar que esta forma no ocaciona sintomatología ni malaria en el paciente.
    - Por otra parte, al realizar el recuento de parásitos /µl es necesario especificar en las observaciones la equivalencia del número de parásitos por leucocitos, por ejemplo si en el reporte el recuento corresponde a 160 trofozoitos de *P. falciparum*/µl, es necesario a clarar en las observaciones que este recuento corresponde a encontrar 2 trofozoitos de *P. falciparum* en 100 leucocitos contados.
- Si se han contado ≥ 500 parásitos sin llegar a 100 leucocitos, se detiene el recuento después de la lectura del último campo y se aplica la siguiente formula.

- Recuento o densidad parasitaria/µl = $\frac{\text{500 parásitos x 8000 leucocitos/ µl}}{\text{\# leucocitos contados}}$

- Si el conteo de parásitos es menor de 10 parásitos por 100 leucocitos, se debe extender el conteo hasta 200 leucocitos para aumentar la sensibilidad del recuento.

Correlación entre mediciones de parasitemia y condición clínica

Parasitemia	**Parasitos / µl**	**Parasitos por campo**	**Correlación clínica**
0.0001-0.0004%	5-20		Número de organismos requeridos para una lámina positiva

0.002%	100		Nivel de detección por gota gruesa, más realista para las condiciones de campo. Hay pacientes que pueden ser sintomáticos por debajo de este nivel
0.2%	10,000	20	Nivel por encima del cual los pacientes inmunes presentarán síntomas
2%	100,000*	200	Parasitemia máxima en *P. vivax y P. ovale* (infección de solo RBCs). En nuestro medio alta parasitemia en *P. falciparum* y signo de peligro de malaria complicada
2-5%	100,000-250,000	>200	Hiperparasitemia, malaria complicada, riesgo de muerte
10%	500,000		Riesgo alto de muerte.

* En Colombia se recomienda que parasitemias mayores de 50.000 parásitos / µL deban ser cosideradas como signo de peligro que alerta sobre el riesgo de complicaciones.

Toma de muestra y elaboración del extendido

- Cuando se realiza la toma de muestra de la gota gruesa se hace también la del extendido. Elabore el extendido en una lámina independiente de la gota gruesa, debido a que el procedimiento de coloración de las dos muestras difiere y el metanol que requiere el extendido para ser fijado daña la gota gruesa.
- Elaborar y colorear la gota gruesa siguiendo los lineamientos nacionales descritos en el documento Manejo integral de malaria (ref).
- El extendido puede ser coloreado con Romanowsky modificado, pero también puede emplearse los colorantes convensionales para hematología como la coloración de Wright o Giemsa.

Lectura del extendido

- Con la ayuda del microscopio, se examina el extendido a partir del segundo tercio final de la muestra donde los glóbulos rojos no se encuentren superpuestos; esto con el fin de facilitar el recuento parasitario que está relacionado directamente con el número de glóbulos rojos del paciente y se aplica la siguiente fórmula para infomar el recuento parasitario en términos de parásitos/µL de sangre:

$$\text{\# de parásitos/ µl de sangre} = \frac{\text{\# de parásitos x \#de glóbulos rojos/µl de sangre}}{\text{10.000 glóbulos rojos contados}}$$

Teniendo en cuenta que,
El número de glóbulos rojos/ µl de sangre= hematocrito del paciente x 100.00.

Reemplazando y simplificando se obtiene:

$$\text{\# de parásitos/ µl de sangre} = \text{\# de parásitos x hematocrito x 10}$$

En el extendió también es posible determinar el porcentaje de glóbulos rojos parasitados, lo cual tene importancia ya que se considera como indicador de pronóstico del paciente. Los pacientes con más de 1% de glóbulos rojos parasitados tienen mayor probabilidad de complicarse. Esta estimación se realiza en el extendido, cuando se conoce el número de glóbulos rojos parasitados contados en 10.000 glóbulos rojos y se establece una relación en 100 glóbulos para reportarlo en porcentaje.

Anexo 3. Gestión de calidad del Diagnóstico de Malaria

El Programa de diagnóstico y calidad de Malaria, cuenta con las siguientes actividades:

- Capacitación y reentrenamiento.
- Evaluación de las competencias y del desempeño en el diagnóstico microscópico de malaria.
- Visitas de Asistencia técnica
- Control de calidad interno
- Asesorías
- Referencias

1. Capacitación y reentrenamiento:

La capacitación es la actividad fundamental para garantizar una adecuada atención a los pacientes que requieren diagnóstico y tratamiento para esta enfermedad. La capacitación se debe centrar en el desarrollo de habilidades de acuerdo con el nivel de atención.

El adecuado entrenamiento desarrolla agudeza en la lectura y alto discernimiento para la detección de bajas parasitemias, parámetros que cobran importancia con la expansión de la resistencia a los medicamentos antimaláricos cepas multi-resistente de *Plasmodium falciparum.*

Para el desarrollo adecuado de las capacitaciones es necesario contar con material educativo conformado por sets de láminas (extendidos de sangre periférica y gotas gruesas) que brinden tal variedad de opciones que posibiliten el cubrimiento de las diferentes características morfológicas de las especies circulantes en el país, como también permita retar al microscopista con láminas que cuenten con diferentes grados de complejidad (morfología y densidad parasitaria).

El material educativo es utilizado tanto en el desarrollo de la capacitación como en la evaluación de dicha actividad. De igual manera, el material es utilizado en los reentrenamientos, que son programados como producto de un desempeño deficiente del microscopista en el programa.

Todo personal nuevo que ingrese a la red debe ser capacitado y recibir reforzamiento en forma anual o bianual según el desempeño alcanzado.

2. Evaluación de las competencias y del desempeño en el diagnóstico microscópico de malaria:

La evaluación de las competencias y del desempeño del los microscopistas debe realizarse en todos los niveles de la red y permite corregir debilidades en el personal participante y promover o estimular a aquellos con alto rendimiento. Un programa de aseguramiento de la calidad debe reconocer y certificar el buen desempeño de los microscopistas, identificando aquellos que requieran fortalecimiento como producto de un pobre desempeño.

a. **La evaluación de las competencias laborales:** se debe realiza al finalizar las capacitaciones (en todos los niveles) mediante un set de láminas caracterizado y que cumpla los requerimientos de OPS.
   Por otra parte, el proceso de evaluación y certificación de competencias laborales para técnicos no profesionales, busca reconocer públicamente de la capacidad laboral demostrada por un trabajador. Actualmente, la entidad certificadora por excelencia en Colombia es el Servicio Nacional de Aprendizaje-SENA.
   A nivel nacional existe una normatividad que exige la certificación en Normas de Competencia Laboral (NCL) a los microscopistas que realizan el diagnóstico de malaria, para lo cual es necesario evidenciar la capacidad que tiene este personal para aplicar conocimientos, habilidades y destrezas en su desempeño laboral. En este proceso de certificación una de las evidencias requeridas es la lectura de un set de 20 láminas que cumple los requerimientos internacionales.

b. **La evaluación del desempeño:** la evaluación del desempeño de microscopistas (lector de diagnóstico para malaria) se realiza de la siguiente forma:

   - **Mediante paneles de muestras**: se utiliza para certificar los microscopistas según su nivel. La OMS, reconoce dos niveles de microscopistas, el senior ubicado en el nivel central y departamental (evaluado con 40 láminas), encargados de la capacitación y evaluación de los microscopistas tipo junior ubicado en el nivel periférico o local (evaluado con 20 láminas).
     Esta certificación tiene una vigencia de dos años y evalúa la concordancia en el diagnóstico (positividad/negatividad), Concordancia de especie y recuento. Es necesario programar una nueva evaluación para quienes no presenten un rendimiento adecuado.
     El programa nacional de garantía de la calidad debe mantener una base de datos con los participantes y el grado obtenido en de certificación.
     La certificación de cada microscopista es independiente de otras formas de evaluación del desempeño.
     Esta actividad se puede desarrollar al finalizar una capacitación, actualización o en una visita de asistencia técnica.

   - **Evaluación Externa Directa del Desempeño:** se realiza 2 veces por año, mediante un panel de 5 laminas, en donde se evalúa la concordancia del diagnóstico y del recuento parasitario. El set de láminas debe cumplir con requerimientos internacionales. Esta actividad la hace el INS a los Laboratorios Departamentales y estos últimos a la red local. Los parámetros definidos para esta actividad son:

     Concordancia en el diagnóstico ≥95%
     Concordancia del recuento ≥ 50%

- **Monitoreo del Desempeño o Evaluación Indirecta del Desempeño:** en donde el supervisor solicita al microscopista láminas de diagnóstico producto de su trabajo, en donde se evalúa la concordancia del diagnóstico, recuento, técnica de elaboración de gota gruesa y coloración. En el nivel departamental se realiza una vez al año y en el local durante todo el año.

Nivel municipal: se revisarán 10 láminas/ mes que corresponde a 120 láminas/año por puesto de diagnóstico (metodología OMS). Las 10 láminas seleccionadas aleatoriamente del total de láminas diagnosticadas por el microscopista, son leídas (lectura ciega) mensualmente por los supervisores o los responsables del programa de malaria del Laboratorio Departamental de Salud Pública y los resultados son analizados cada 4 meses en grupos de 40 láminas por microscopista. Este número de 40 láminas (10 por mes) fue considerado como el mínimo tamaño de muestra que podría ser usado para un análisis significativo. La selección de las láminas es especificada como 5 láminas negativas y 5 láminas positivas de baja densidad parasitaria por mes. Ante la ausencia de láminas de la parasitemia establecida por el programa se enviarán 5 láminas dentro del menor rango de parasitemia observado en el período).

Nivel departamental: para el programa de Malaria se enviarán "60 láminas, 30 positivas y 30 negativas seleccionadas del inicio, la mitad y final del periodo epidemiológico solicitado al Laboratorio de Parasitología del Instituto Nacional de Salud. Dentro de las 30 láminas positivas se debe enviar láminas con bajas parasitemias (inferiores a 200 parásitos/µL) y el total de láminas positivas para *P. malariae* e infección mixta diagnosticadas; especificando el municipio de donde provienen las láminas. Para lograr una muestra adecuada en los departamentos con baja transmisión, se solicitan las láminas de dos o más períodos epidemiológicos consecutivos, sin embargo si con esta estrategia no se completan las 60 láminas, se debe enviar el total de láminas de los periodos solicitados. Solamente se repetirá la solicitud en el mismo año, cuando los indicadores de la evaluación externa indirecta del desempeño estén por debajo de los siguientes parámetros (índice kappa inferior a 0.8 y concordancias inferiores a 95%) o cuando éstos no se puedan calcular. De mantener los indicadores por debajo de los parámetros establecidos es necesario programar reentrenaminto.

El porcentaje de concordancia de recuento parasitario se evalúa en el 50% de las láminas positivas enviadas para control de calidad, es decir a 15 láminas, considerando inicialmente como aceptable un 50% de

concordancia, se espera en un futuro ajustar este porcentaje con el fin de disminuir el margen de error entre las dos lecturas. Esta concordancia la debe calcular el Laboratorio departamental (LDSP) con respecto al total de láminas positivas de los municipios supervisados.

3. **Las visitas de asistencia técnica:** se diferencian dos tipos de vistas. La primera, tiene como objetivo vigilar la atención al paciente y cubre tanto el diagnóstico como el tratamiento. Esta visita se debe hacer de manera rutinaria en toda la red en donde se preste el servicio de diagnóstico y tratamiento a pacientes con malaria.

   La segunda, tiene por objetivo vigilar la calidad del diagnóstico y se programa cuando se detectan debilidades en los indicadores de calidad (concordancia e índice Kappa). Cuando la EEDD arroja una concordancia inferior al 95% y/o que en los resultados de la EEID se obtienen concordancias inferiores al 80% con un índice kappa inferior al 0.39 , o si después del reentrenamiento mantiene en índice Kappa inferior a 0.8 y las concordancias inferiores a 95%. La asistencia técnica también puede ocurrir por solicitud directa del puesto de diagnóstico a su nivel referencial.

4. **Control de calidad interno:** son todas las actividades realizadas al interior de los puestos de diagnóstico encaminadas a garantizar procedimientos estandarizados, procurando reproducibilidad y sensibilidad de los diagnósticos de laboratorio.

5. **Asesorías:** consiste en brindar apoyo técnicos sobre temas como la atención del paciente con malaria, calidad del diagnóstico, entre otros. Es una actividad que se realiza permanentemente y está dirigida a los microscopistas de la red, sin embargo también se atienden instituciones como universidades, hospitales, clínicas, ministerios, entre otros.

6. **Referencias:** consiste en la confirmación diagnóstica solicitada por un microscopista al laboratorio de referencia correspondiente.

Anexo 4. Conceptos de parasitología y microscopía en malaria

A continuación se presenta una revisión de conceptos básicos de parasitología y microscopía en malaria, esenciales para llevar un adecuado proceso de diagnóstico y orientar la toma de decisiones clínicas en el manejo del caso de malaria.

Gota gruesa vs extendido

- A diferencia del extendido, la sangre en la gota gruesa no se fija, lo que permite la deshemoglobinización y por lo tanto la observación de los parásitos libres. En la gota gruesa se concentra entre 20 -30 veces el número de capas de globulos rojos y se considera unas 15 veces más sensible que el extendido, esto en virtud de la mayor cantidad de sangre por área examinada y porque estando los parásitos libres es posible visualizar más parásitos por área que en la misma muestra examinada por extendido. El umbral de detección de infección por gota gruesa a sido estimado en 4 – 20 parásitos/ µL[22].
- En el extendido, la sangre se fija con metanol, lo que permite observar al parásito dentro del eritrocito y de esta forma suministra información adicional para la identificación de la especie [1]. Por lo tanto, el extendido en principio puede ser más específico que la gota gruesa y puede ser usado como complemento de la primera para aclarar el diagnóstico de especie al permitir observar las características del glóbulo rojo parasitado (por ejemplo para diferenciar infecciones por *P vivax* de *P. falcipaum* cuando solamente se observen formas de trofozoitos jóvenes[1].
- Por tanto, es importante, que tanto en la solicitud del examen diagnóstico, como en el resultado, sea especificado el tipo de examen: gota gruesa o extendido de sangre periférica. Recordando que la gota gruesa debe ser siempre la primera alternativa, por su mayor sensibilidad[1]. No especificar el tipo de examen puede llevar al médico a cometer un error. Por ejemplo descartar malaria con base en un resultado de extendido en una situación en que el médico asuma equivocadamente que el exámen fue gota gruesa. Esto puede ocurrir especialmente en localidades no endémicas, donde no hay rutina de realizar la gota gruesa.

Positividad de la gota gruesa con respecto al curso de la infección

- Otro aspecto importante es la relación que existe entre el hecho de tomar la muestra durante el paroxismo febril y los hallazgos en la gota gruesa. En un paciente positivo febril o afebril, todos los estadios de *P. vivax* circulan en la sangre periférica con o sin fiebre [1]. Por otro lado, solamente los trofozoitos más jóvenes de *P. falciparum, a*quellos llamados anillos que se encuentran durante y unas horas después del paroxismo febril, y los gametocitos, en algunas ocasiones, circulan en la sangre periférica [1]. Los trofozoitos maduros y los esquizontes *P. falciparum* son "secuestrados" en la circulación profunda, de forma que es posible tener un resultado microscópico negativo, en un individuo que presente malaria por *P. falciparum*. Esto ocurre cuando la infección es muy sincronizada, es decir cuando los parásitos maduran a un mismo tiempo y el

paciente presenta fiebre intermitente. Por tal motivo, se recomienda tomar la muestra o repetir la muestra durante o posterior a la fiebre. En muchos casos la fiebre puede ser intermitente, como clásicamente se describe, pero también puede ser diaria o continua. Entonces es posible identifican todos los estadios parasitarios, ya que los parasitos maduran a un ritmo diferente y rompen los eritrocitos en diferentes momentos.

Significado clínico del hallazgo de las diferentes formas del parásito

- Es importante correlacionar las manifestaciones clínicas con los estadios presentes en sangre periférica. Por ejemplo, en un individuo sintomático en el que solo se identifiquen gametocitos de *P. falciparum*, debe buscarse otra infección concomitate y tratar de evidenciar la presencia de formas asexuadas. Esto porque los gametocitos (las formas sexuadas) no producen síntomas[1].
- Con respecto a la parasitemia, hay también variaciones entre las especies. En *P. vivax* hay generalmente menores parasitemias (rara > 50.000 / µL.) porque el merozoito demora más tiempo en encontrar el glóbulo rojo, hay preferencia por glóbulos rojos jóvenes (reticulocitos) y mayor pérdida por fagocitosis. *P. falciparum* invade eritrocitos de todas las edades y por ello puede causar altas parasitemias, mientras *P. malarie* tiene mayor preferencia por glóbulos rojos viejos.

El objetivo de la coloración:

- Los parásitos se identifican por su forma y por la coloración diferencial de sus componentes, es decir, citoplasma, cromatina y pigmento, y se deben distinguir de los componentes celulares de la sangre, de otros microorganismos sanguíneos y de microorganismos o artefactos que puedan estar presentes en la lámina o en el colorante. En vista de que los diferentes estadíos sanguíneos de *Plasmodium* (trofozoito joven o anillo, trofozoito en crecimiento, trofozoito maduro, esquizonte inmaduro, esquizonte maduro, gametocitos inmaduros, gametocitos maduros) tienen mútiples y variadas formas, la coloración diferencial es determinante para una correcta identificación. Las coloraciones supravitales tipo Romanowsky, incluyen varias tinciones como Romanowsky modificado, Field, Giemsa y de Wright, que tienen colorantes ácidos (eosina) y básicos (azul de metileno, azur I y azur II) que colorean los componentes celulares acidofílicos y basofílicos, respectivamente. En el caso de *Plasmodium,* el citoplasma se colorea azul, la cromatina (núcleo) se colorea rojo y el pigmento malárico, pardo-amarillo [1].

La importancia de la calidad de la coloración y el manejo adecuado de colorantes y otros insumos

- A partir de una muestra tomada adecuadamente, la calidad de la coloración va a depender de: 1] la calidad del colorante, 2] la concentración utilizada, la cual determina el tiempo de coloración y 3] el pH del agua o solución amortiguadora donde se prepara la solución de trabajo [1]. Si no tiene el pH adecuado no es posible diferenciar colores en los núcleos del citoplasma. La solución madre de los colorantes A y B es estable por años, pero debe ser protegida de los hongos y la humedad porque la solución es oxidativa, entonces el oxigeno del agua

iniciará la reacción y dañará la solución. La solución de trabajo debe ser preparada solamente antes de su uso, para evitar la formación de precipitado y su consecuente pérdida de potencia.

- La sensibilidad y especificidad de la gota gruesa depende por lo tanto de la calidad en la coloración y lectura. El adecuado manejo de los insumos, las condiciones del microscopio y la competencia del microscopista son factores esenciales para el adecuado desempeño.

Errores en la lectura de la gota gruesa que pueden llevar a diagnósticos falsos positivos y a ignorar otros diagnósticos diferenciales [23].

- Fantasmas de eritrocitos inmaduros (reticulocitos) hemolizados, pueden ser confundidos con granulaciones de Schüffner de *P. vivax*
- Grupos de plaquetas pueden también simular *P. vivax*, en extendido cuando varias plaquetas están sobrepuestas, pueden ser confundidas con parásitos afuera de los glóbulos rojos.
- Esporas, levaduras, polen o algas en la solución buffer pueden parecer parásitos en sangre
- Bacterias pueden contaminar las soluciones acuosas de la coloración y pueden interferir con la identificación de los parásitos

Anexo 5. Diagnóstico Diferencial en Malaria

El estudio de un paciente con fiebre comienza por una buena anamnesis. Con respecto a la duración de la fiebre, las enfermedades se pueden clasificar en cortas y prolongadas. Fiebres de corta duración para la mayoría de los autores son de menos de 3 semanas. La mayoría de las enfermedades febriles en la práctica médica son de corta duración, evolución autolimitada y causadas por agentes virales. Con respecto a la intensidad la fiebre, esta puede clasificarse en fiebre baja (hasta 37,9ºC); moderada (entre 38 y 38.9 ºC), alta (entre 39 y 40.5 ºC) y hiperpirexia (mayor de 40.5 ºC). El Cuadro 1, extraida de [19] presenta una clasificación de algunas enfermedades con respecto a la intensidad de la fiebre.

Cuadro 1. Causas de fiebre según la intensidad

Fiebre baja o moderada	Fiebre alta	Hiperpirexia
Hepatitis por virus	Septicemias	Tumores cerebrales
Tuberculosis pulmonar	Leptospirosis	Supuraciones del SNC
Tétano en fase inicial	Neumonias bacterianas	Traumatismo craneo-encefálico
Heridas infectadas	Meningitis	
Cistitis	Malaria	Tétano grave
Infarto del miocárdio	Colangitis	Hipertermia maligna
Hemorragia digestiva	Pielonefritis	Drogas
	Abscesos viscerales	Encefalitis

Extraído de [19]

Con respecto al inicio, entre las enfermedades que cursan con fiebre de inicio súbito, cuyo comienzo puede ser bien definido por el paciente, están: leptospirosis ictérica, malaria, septicemias, neumonías bacterianas, dengue clásico, pielonefritis agudas, amigdalitis estreptocóccica aguda y erisipela [19] . Otro aspecto que puede se útil a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de un sindrome febril como el caso de malaria, es el tipo de curva febril. El Cuadro 2 presenta una clasificación de enfermedades según el comportamiento de la curva de la fiebre.

Cuadro 2. Causas de fiebre según tipo de curva febril

Tipo de fiebre	Causa
Intermitente	Malaria, endocarditis bacteriana, uso de antitérmicos, tuberculosis miliar, anfotericina B
Remitente	Malaria gravea por P. falciparum, neumonias bacterianas, speticemias, endocarditis bacteriana aguda, absesos viscerales
Contínua	Fiebre tifoidea, malaria grave, brucelosis, fiebre por drogas, meningitis tuberculosa, fiebre maculosa
Bifásica	Leptospirosis, dengue, enterovirus, fiebre amarilla, poliomielitis
Recurrente	Colangitis, brucelosis, leishmaniasis visceral, linfomas,

Tipo de fiebre	Causa
	enfermedad de Still, fibre del Mediterraneoq
Doble pico diario	Leishmaniasis visceral, malaria mixta, endocarditis bacteriana, tuberculosis miliar, enfermedad de Still

Tomado de [19]

Las enfermedades con las cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial de malaria no complicada y complicada, en nuestro medio, se describe en las tablas 3 y 4..

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial en malaria no complicada

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
Dengue clásico	3 a 14 días	Por picadura del mosquito *Anopheles*	Antecedentes de exposición en área endémica en la última semana; fiebre reciente y relación con otros casos en tiempo y lugar.	Enfermedad febril aguda, cefalea y dolor retroorbital y a los movimientos oculares, mialgias, artralgias, y erupción. cuadro de 2 a 7 días de duración	Aislamiento viral entre 3 a 5 día; IgM antidengue positiva; leucopenia con linfocitosis.
Leptospirosis	4 a 19 días	Contacto de la piel excoriado o mucosas con agua o alimentos contaminados con orina de animales infectados, principalmente ratones.	Antecedentes de exposición a inundaciones, y relación con otros casos en tiempo y lugar.	Inicio súbito, cefalea, escalofríos, fiebre, dolores musculares en pantorrillas, región lumbar, anorexia, nauseas, vómitos y postración.	Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda con eosinopenia.
Fiebre amarilla	3 a 6 días	URBANA: *Aedes Aegypti* SILVESTRE: Haemagogus y Sabethes	Exposición en áreas enzoóticas, epizootias en monos reciente; falta de vacunación antimalárica y relación con otros casos en tiempo y lugar	Inicio abrupto de fiebre alta, escalofríos, cefalea, deshidratación, dolores musculares generalizados, dorsalgia intensa, náuseas y vómitos que duran de 3 a 4 días.	Aislamiento viral entre 3 a 5 días de inicio, IgM antiamarílica después de 5 días; PCR; leucopenia, neutropenia, desviación a la izquierda, linfocitosis, eosinopenia, Hto elevado, VSG alta, bilirrubinas altas a expensas de la

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
					directa. TGO/TGP muy elevadas (>1000 UI/L)
Enfermedad Chagas aguda	Duración variable, con un término medio de una semana	Via vectorial, via oral, transfusional y transmission vertical	Antecedentes epidemiológicos y ecológicos en áreas endémicas; antecedentes de transfusión sanguínea, hemodiálisis, trasplante de órgano, infección accidental, madre seropositiva, antecedentes de inmunosupresion; y relación con otros casos en tiempo y lugar	Síndrome febril, mialgia , cefaleas , edema bipalpebral, unilateral, signos de falla cardiaca, miocarditis aguda, hepatomegalia, edema, chagoma de inoculación	Parasitos (formas tripomastigotas de *T. cruzi*) en examen em fresco de muestras de sangre
Rickesiosis	3 a 14 días	Heces de piojo (tifo epidémico), heces de pulga (tifo endémico) Picada de garrapata (Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)	Antecedentes epidemiológico compatibles con contacto con los insectos vectores	Fiebre de inicio súbito, malestar generalizado, cefalea, hiperemia conjuntival y mialgias, exantema	Serología
Brucelosis	10 dias – tres semanas dependiendo del inóculo	Ingestión de leche o derivados, infección por contacto directo (en personas que trabajan con animales). Inoculación accidental.	Trabajo y exposición con animales (suinos, ovinos, caprinos , ovinos). Ingestión de leche y derivados.	Varía según la especie de Brucilla Fiebre remitente o, con menos frecuencia ondulante. Crisis de fiebre intercalada con período apiréticos de 2 a 4 días. Escalofríos, cefalea, sudoración, anorexia, perdida de peso, astenia, esplenomegalia, hepatomegalia	
Tuberculosis miliar	2-10 semanas	Inalación de bacilos	Antecedentes de contacto,	Fiebre intermitente,	Bacteriológico, , prueba

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
		eliminados en formas de gotículas de Wells por un indivíduo portador.	convivencia, exposición.	astenia, pérdida de peso, disnea progresiva y tos seca. Signos y síntomas de meningoencefalitis tuberculosa. Hepatomegalia y linfadenopatía periférica.	tuberculínica

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial en malaria complicada

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
Hepatitis virales	VHA 15 a 50 días (30 días promedio). VHB: 45 a 180 días (promedio 60 a 90 días); VHC: 14 a 180 días (promedio 42 a 63 días); VHD: No hay exactitud VHE: 15 a 64 días (promedio 26 días)	VHA: transmisión fecal-oral VHB: transfusión de sangre, vertical, parenteral y transmisión sexual VHC: transfusión de sangre, inyecciones y transmisión sexual VHD: transfusión de sangre, inyecciones y transmisión sexual. Requiere infección previa o concomitante por el VHB.		Fiebre leve o ausente, anorexia, malestar, dolor abdominal, nauseas, cefalea, mialgia generalizada, fatiga; ictericia; se pueden presentar hemorragias, principalmente del tracto gastrointestinal , de manera precoz en la forma fulminante.	TGO/TGP muy elevadas. Los niveles de ALT (TGP) usualmente no exceden los niveles de AST (TGO). Urea y creatinina normal; ausencia de albuminuria; leucopenia, neutropenia; linfocitosis, y desviación a la izquierda.
Leptospirosis ictero-hemorrágica o síndrome de Weil	4 a 19 dias (promedio de 10 dias)	Contacto de la piel excoriado o mucosas con agua o alimentos contaminados con orina de animales infectados, principalmente ratones.	Antecedentes de exposición a inundaciones, y relación con otros casos en tiempo y lugar.	Inicio súbico con fiebre alta e contínua con escalofríos, cefalea, fotofobia, mialgias. Después de 4 – 9 días desarrolla ictericia, insuficiencia renal,	Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda con eosinopenia; TGO y TGP aumentadas pero <200UI7L; urea y creatinina aumentadas;

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
				disturbios hemorrágicos La ictericia puede ser intensa y en la mayoría de los casos no asociada a necrosis hepática grave. La insuficiencia renal ocurre cerca de la segunda semana. El compromiso pulmonar es común, con tos, disnea, hempotisis y hasta insuficiencia respiratoria.	hiperbilirrubinemia a expensas de la directa; proteinuria, hematuria, y leucocitaria; cultivos de orina, sangre o liquidos positivos; microscopia de campo oscuro y pruebas positiva, PCR positva, prueba de microaglutinacion aumentadas en 4 veces el titulo
Fiebre amarilla (fase de intoxicación)	3 a 6 días	**URBANA:** *Aedes Aegypti* **SILVESTRE:** Haemagogus y Sabethes	Exposición en áreas enzoóticas, antecedentes recientes de epizootias de monos, falta de vacunación antimalárica y relación con otros casos en tiempo y lugar	Agravamiento de síntomas iniciales, postración intensa, , disociación pulso/temperatura, vómitos persistentes con hematemesis, deshidratación, ictericia progresiva, albuminuria, oliguria, anuria y falla renal.	Aislamiento viral e IgM antiamarilica; leucopenia, neutropenia, desviación a la izquierda, linfocitosis, eosinopenia, Hto elevado, VSG alta, bilirrubinas altas a expensas de la directa; AST/ALT muy elevadas (>1000 UI/L); albuminuria intensa, hematuria, proteinuria, clindruria, urea y creatinina aumentadas.
Dengue hemorrágico	3 a 14 días		Antecedentes de exposición en área endémica en la última semana; fiebre	Prueba de torniquete positiva y/o hemorragias espontáneas	Hemoconcentracion: elevación Hto>20% del valor de

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
			reciente o antecedentes de dengue; y relación con otros casos en tiempo y lugar.	menores (petequias, gingivorragias, equimosis, epistaxis) o hematemesis, melenas y metrorragias; pulso rápido y débil con estrechamiento de la presión del pulso (<20 mmHg), hipotensión con piel fría y húmeda.	recuperación o normal; trombocitopenia <100.000/mm; extravasación de plasma: derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia.
Hantavirosis con síndrome renal	12 a 16 días. Puede variar de 5 a 42 días.	Inhalación de aerosoles de saliva y excretas de roedores contaminadas		Inicio abrupto, fiebre alta (40°C – 41 °C), escalofríos, mialgias, cefalea frontal, rubor de rostro, hematemesis, hemoptisis; melena, hemorragia ocular, petequias en el paladar blando, faringe, axilas, torax, homoplatos y brazos; choque irreversible e ictericia.	Proteinuria significativa, oliguria, creatinina alta, leucocitosis, linfocitos atípicos, plaquetopenia, hemoconcentracion.
Septicemia	3 a 7 días	Infección hospitalaria, contaminación de heridas quirúrgicas, escaras o ambas		Inicio abrupto, fiebre alta, postración, toxemia, escalofríos, nauseas, vómitos, hipotensión, choque.	Leucocitosis o leucopenia con desvío a la izquierda, aumento discreto de enzimas hepáticas TGO y TGP.

Anexo 6 .Cuadro de Procedmientos de AIEPI para la atención del paciente con fiebre

¿TIENE EL NIÑO FIEBRE?

SI LA RESPUESTA ES AFIRMATIVA

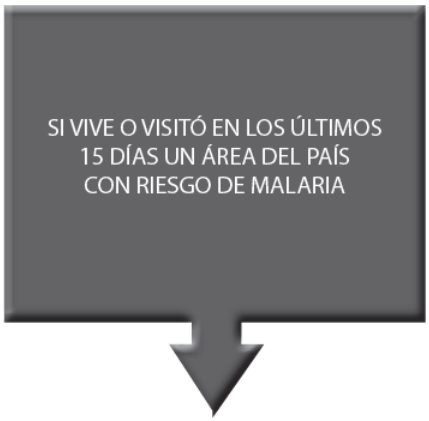
PREGUNTAR:
- ¿Cuánto tiempo hace?
- Si hace más de cinco días: ¿Ha tenido fiebre todos los días?
- Procede o visitó en los últimos 15 días un área de transmisión de malaria o un área de riesgo de dengue (Cualquier región con altura inferior a 2200 M)

OBSERVAR Y EXPLORAR:
- Observar el aspecto: ¿es tóxico? o ¿Tiene apariencia de enfermo grave para el profesional?
- Evaluar la actitud y respuesta frente al estímulo social
- Evaluar las características de la piel
- Determinar si hay manifestaciones de sangrado
- Evaluar el estado de hidratación
- Presencia de erupción cutánea generalizada
- Determinar si tiene rigidez de nuca
- Evaluar si hay otros signos de enfermedad

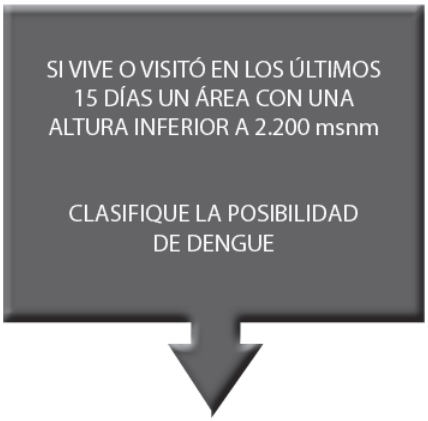
Uno de los siguientes signos: • Edad menor de tres meses y fiebre ≥38°C • Edad tres – seis meses y fiebre ≥39°C • Cualquier signo general de peligro • Rigidez de nuca • Aspecto tóxico o apariencia de enfermo grave para el profesional • Ninguna respuesta al estímulo social • Piel pálida, moteada, ceniza o azul • Manifestaciones de sangrado • Rash o eritema que no cede a la presión • Manifestaciones focales de otras infecciones graves (celulitis extensa, artritis, etcétera)	**ENFERMEDAD FEBRIL DE ALTO RIESGO**	• Administrar la primera dosis de un antibiótico apropiado • Tratar al niño para prevenir hipoglucemia • Tratar la fiebre • Tratar las convulsiones • Garantizar adecuada hidratación • Administrar oxígeno • Referir URGENTEMENTE al hospital siguiendo las normas de estabilización y transporte "REFIERA"

19 octubre.indd 13 21/10/2010 06:23:42 a.m.

Uno de los siguientes: • Fiebre por cinco días o más • Edad seis meses a dos años con fiebre ≥39°C sin foco aparente • Respuesta inadecuada al estímulo social: no sonrisa, disminución de actividad	**ENFERMEDAD FEBRIL DE RIESGO INTERMEDIO**	• Realizar CH, PCR y Parcial de Orina, si no es posible tomarlos referir a un nivel superior • Si CH con más de 15.000 leucocitos o más de 10.000 neutrófilos, PCR mayor de 4mg/dl, iniciar antibiótico indicado para ENFERMEDAD FEBRIL DE ALTO RIESGO y referir • Si el CH muestra < 4.000 leucocitos o < 100.000 plaquetas también debe referirse • Si parcial de orina compatible con infección urinaria refiera para manejo y estudio • Tratar la fiebre • Asegurar adecuada hidratación por vía oral • Hacer consulta de seguimiento en dos días • Si ha tenido fiebre por más de siete días refiera para estudios • Enseñar a la madre los signos de alarma para regresar de inmediato
• Fiebre y no tiene signos para quedar incluido en ninguna de las clasificaciones anteriores	**ENFERMEDAD FEBRIL DE BAJO RIESGO**	• Tratar la fiebre • Asegurar adecuada hidratación por vía oral • Hacer consulta de seguimiento en dos días si persiste la fiebre • Enseñar a la madre los signos de alarma para regresar de inmediato • Enseñar medidas preventivas específicas



Vive o procede o visitó en los últimos 15 días un área de riesgo para malaria y tiene cualquier signo de ENFERMEDAD FEBRIL DE ALTO RIESGO	**MALARIA COMPLICADA**	• Tomar gota gruesa, si es positiva administrar primera dosis del tratamiento de primera línea que es Artesunato sódico vía IV (contraindicado en menores de seis meses), si no está disponible utilizar la segunda línea que es diclorhidrato de quinina vía IV. • Si es negativa, administrar la primera dosis de un antibiótico apropiado para ENFERMEDAD FEBRIL DE ALTO RIESGO • Manejo de complicaciones y cuidados de soporte. • Tratar al niño para prevenir hipoglucemia • Tratar la fiebre • Tratar las convulsiones • Garantizar adecuada hidratación • Administrar oxigeno • Referir URGENTEMENTE al hospital siguiendo las normas de estabilización y transporte "REFIERA"
Vive o procede o visitó en los últimos 15 días un área de riesgo para malaria y no tiene ningún signo de MALARIA COMPLICADA, y tiene uno de los siguientes • Fiebre y procede de un área rural • Fiebre sin causa aparente y procede de un área urbana	**MALARIA**	• Tomar gota gruesa: si es positiva iniciar tratamiento para la MALARIA, según la especie parasitaria • Si gota gruesa negativa tratar como ENFERMEDAD FEBRIL DE RIESGO INTERMEDIO O BAJO RIESGO según los signos presentes y realizar gota gruesa seriada cada 12 horas hasta por 48 horas • Tratar la fiebre • Asegurar adecuada hidratación por vía oral • Hacer consulta de seguimiento en dos días • Enseñar a la madre los signos de alarma para regresar de inmediato • Enseñar medidas preventivas específicas



Criterios para clasificarse como PROBABLE DENGUE, uno de los siguientes: Signos de alarma: • Dolor abdominal continuo e intenso • Vómitos persistentes • Diarrea • Somnolencia y/o irritabilidad • Hipotensión postural/lipotimias • Hepatomegalia dolorosa > 2 cm • Disminución de diuresis • Disminución repentina de temperatura/hipotermia • Hemorragias en mucosas • Leucopenia (<4.000) • Aumento del hematocrito 20% • Trombocitopenia (<100.000) • Edad menor de cinco años **Signos de gravedad:** • Extravasación severa de plasma (ascitis, derrame pleural, edemas) • Hemorragias severas	**DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA Y DENGUE GRAVE**	• Iniciar hidratación IV, según el plan de hidratación del paciente con dengue • Administrar oxígeno • Tratar la fiebre y el dolor con Acetaminofén • Notificación inmediata • Referir URGENTEMENTE al hospital según las normas de estabilización y transporte 'REFIERA"
Fiebre sin causa y dos o más de los siguientes: • Cefalea • Dolor retroocular • Mialgias • Artralgias • Exantema • Postración • Prueba de torniquete positiva • Manifestaciones leves de sangrado • Hemograma sugestivo de enfermedad viral	**PROBABLE DENGUE**	• Tratar la fiebre y el dolor con Acetaminofén • Dar abundantes líquidos orales • Reposo en cama • Notificar según indicación de vigilancia en Salud Pública • Enseñar a la madre signos de alarma para regresar de inmediato • Consulta de seguimiento cada 24 horas hasta que se encuentre fuera del periodo crítico (dos días después de ceder la fiebre) • Enseñar medidas preventivas específicas • Si el paciente tiene un riesgo social trate hospitalizado
Fiebre en área de dengue y no cumple criterios para clasificarse en ninguna de las anteriores	**NO TIENE DENGUE**	• Tratar como ENFERMEDAD FEBRIL DE RIESGO INTERMEDIO O BAJO RIESGO según los signos presentes • Tratar la fiebre • Dar abundantes líquidos orales • Enseñar a la madre signos de alarma para volver de inmediato • Hacer control dos días después si persiste la fiebre, enseñar medidas preventivas específicas

Anexo 7. Características de los Antimaláricos

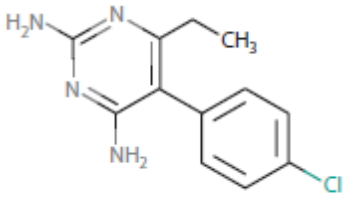
Para comprender adecuadamente la indicación y las características de los esquemas terapéuticos y privilegiar así el seguimiento riguroso de las disposición técnicas establecidas en esta Guía, es útil conocer los tipos de antimaláricos según las formas del parásito y la fase del ciclo en que actúan:

- Esquizonticidas tisulares contra formas hísticas primarias: Son fármacos que actúan contra las formas hísticas primarias de los Plasmodia en hígado, que darán lugar a la etapa eritrocítica de la infección. Evitan la maduración de los esquizontes hepáticos en el ciclo pre-eritrocitico, ejemplo: cloroguanida (proguanil) utilizado para la profilaxis causal del paludismo por *P. f alciparum*. Estos medicamentos no son de uso en Colombia.
- Esquizonticidas tisulares contra formas hísticas latentes: Los fármacos actúan en las formas hísticas latentes de *P. vivax y P. ovale* que persisten después de que pasaron a la circulación las formas hísticas primarias. Las formas hísticas latentes producen las recaídas, meses o años después de la infección inicial. La primaquina es el fármaco utilizado para evitar recaídas. La primaquina se usa con este fin en Colombia.
- Esquizonticidas hemáticos: Actúan en las etapas eritrociticas asexuadas de los parásitos del paludismo para interrumpir la esquizogonia circulante. Los medicamentos en cuestión pueden dividirse en dos grupos. Los esquizonticidas hemáticos de acción rápida, incluyen los clásicos alcaloides antimaláricos como: cloroquina, quinina y sus derivados similares, quinidina, mefloquina, holofantrina y más recientemente los derivados de la artemisinina; y los esquizonticidas hemáticos menos eficaces y de acción más lenta, entre los que está la pirimetamina, cloroguanida y antibióticos antipalúdicos (que más a menudo se utilizan junto con equivalentes de acción más rápida). Derivados de artemisininas, lumefantrine, quinina, clindamicina, hacen parte de los esquemas de uso en Colombia para tratamiento de la malaria por *P. falciparum* y la cloroquina es el medicamento recomendado para el tratamiento de la malaria por *P. vivax*.
- Gametocidas: Actúan contra las formas eritrocíticas sexuales de los Plasmodia y así evitan la infección de los mosquitos. La cloroquina y quinina poseen actividad gametocida contra *P. vivax, P. ovale y P. malariae*, en tanto que la primaquina tiene actividad especialmente potente contra *P. falciparum*. Los antimaláricos rara vez se utilizan en seres humanos solo por sus acciones gametocidas. Con la introducción de los derivados de artemisinina en Colombia, que producen una rápida reducción en los gametocitos, por ahora el uso de la primaquina en *P. falciparum* se recomienda solo en el esquema de 2da linea, o con los ACT (1^{era} línea) solo en focos donde haya perspectivas reales de eliminación de la transmisión por esta especie.
- Esporonticidas: Evitan o inhiben la formación de oocistos y esporozoitos palúdicos en mosquitos infectados, un ejemplo es la cloroquina. Los antimaláricos no se utilizan en seres humanos para este fin.

Las drogas antimálaricas también se dividen en los siguientes grupos químicos:
- Hidroximetilquinoleínas: quinina, mefloquina (alcaloides de la chinchona)
- 4-aminoquinoleinas: cloroquina, anodiaquina, hidroxicloroquina
- 8-aminoquinoleinas: primaquina.
- Diaminopirimidinas: pirimetamina, trimetoprim.
- Diguanidas: cloroguanida, clorproguanil, cicloguanil, proguanil.
- Hidroximetilfenantrenos: halofantrina.
- Sesquiterpenolactonas: artemisina y derivados (artemeter, artesunato)
- Antibióticos: tetraciclina, doxiciclina, nimociclina, clindamicina, sulfadoxina y sulfadiazina.

Características farmacológicas de los antimaláricos de uso en Colombia

Cloroquina
Peso molecular: 436.0



La cloroquina es una 4-aminoquinoleina que ha sido usada extensivamente para el tratamiento y prevención de la malaria. La resistencia diseminada a este medicamento hace que en la actualidad prácticamente no sea úítil en el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en la mayoría de regiones del mundo, aunque se mantiene todavía considerablemente efectiva para el tratamiento de la malaria por *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae*. Como con otras 4-aminoquinoleinas no produce cura radical.

Formulación
Tabletas que contienen 100 mg o 150 mg de cloroquina base como clorhidrato, fosfato o sulfato

Farmacocinética
La cloroquina es rápidamente y casi completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal cuando tomada por via oral, aunque el pico de concentración en plasma puede variar considerablemente. La absorción también es rápida siguiendo la administración intramuscular o subcutánea. La cloroquina es extensivamente distribuída en los tejidos, incluyendo la placenta y la leche materna y tiene un enorme volumen aparente total de distribución. El relativo poco volumen de distribución del compartimento central significa que niveles cardiotóxicos transitorios pueden ocurrir después de la administración intravenosa a menos que la tasa de liberación sea estrictamente controlada. Un 60% de la cloroquina se une a las proteínas plasmáticas y la droga es eliminada lentamente del cuerpo via renal, con una vida media de eliminación terminal de 1 – 2 meses.

La cloroquina se metaboliza en el hígado, especialmente a monodisetilcloroquina, la que tiene actividad similar contra *P. falciparum*.

Toxicidad

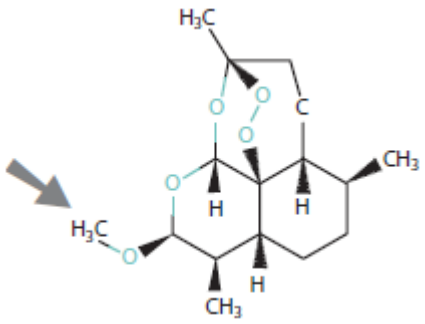
La cloroquina tiene un margen bajo de seguridad y es muy peligrosa en sobredosis. Dosis elevadas de cloroquina son usadas para el tratamiento de la artritis reumatoidea, entonces los efectos adversos son vistos más frecuentemente en pacientes con artritis. La droga es generalmetne bien tolerada. El principio que limita efectos adversos en la práctica es el sabor desagradable. Otros efectos colaterales menos comunes incluyen dolor de cabeza, erupciones cutaneas y disturbios gastrointestinales, como náusea, vómito y diarrea. Más raramente toxicidad del sistema nervioso central, incluyendo convulsiones y cambios mentales. El uso crónico (> 5 años de uso contínuo como profilaxis) puede llevar a daños oculares, incluyendo queratopatía y retinopatía. Otros efectos poco comunes inlcuyen miopatía, reducción de la audición, fotosensibilidad y caídad del pelo. Desórdenes hemátológicos, como anemia aplástica son extremadamente raros. La sobredosis aguda es extremadamente peligrosa y la muerte puede ocurrir en pocas horas. El paciente puede progresar de sentirse mareado y con somnoliencia, con dolor de cabeza y malestar gastrointestinal, a desarrollar compromiso visual súbito, convulsiones, hipocalemia, hipotensión y arritmias cardíacas. No hay tratamiento específico, aunque el diazepan y la epinefrina (adrenalina) administrados juntos son benéficos.

Interacciones medicamentosas

Interacciones graves son inusuales. Hay un riesgo teórico de incrementar el riesgo de arritmias cuando la cloroquina se da con halofantrine u otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT del electrocardiograma; un posible incremento de riesgo de convulsiones con mefloquina; absorción reducida con antiacidos; metabolismo y depuración reducida con cimetidina; un incremento de riesgo de reacciones distónicas agudas con metronidazole; reduce la biodisponibiliad de ampicilina y prazicuantel; reduce el efecto terapéutico de la tiroxina; posible efecto antagonista en el efecto antiepiléptico de la carbamazepina y valproato sódico; e incrementar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina

Artemether

Peso molecular: 298.4



El artemether es el metil eter de la dihidroartemisinina. Es más liposoluble que la artemisinina o el artesunato. Puede ser dado como inyección intramuscular a base de aceite o por via oral. Es también coformulado con lumefantrine para terapia combinada.

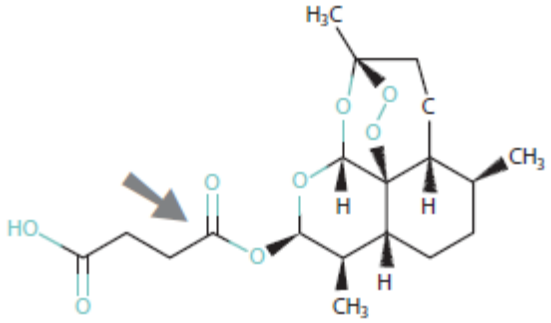
Formulaciones
Cápsulas conteniendo 40 mg de artemether
Tabletas conteniendo 50 mg de artemether
Ampollas de solución inyectable para inyección intramuscular conteniendo 80 mg de artemether en 1 ml para adultos o 40 mg de artemether en 1 ml para uso pediatrico
En una conformulación con lumefantrine:
Tabletas conteniendo 20 mg de artemether y 120 mg de lumefantrine

Farmacocinética
El pico de la concentración en plasma ocurre cerca de 2 – 3 horas después de la administración. Siguiendo la inyección intramuscular la absorción es muy variable, especialmente en niños con pobre perfusión periférica: El pico de concentración plasmática generalmente ocurre después de 6 horas, pero la absorción es lenta y errática y el tiempo del pico puede ser 18 horas o más en algunos casos. El artemether es metabolizado a dihidroartemisinina, el metabolito activo. Después de la administración intramuscular, el artemeter predomina, mientras, después de administración via oral la dihidroartemisinina predomina. La biotransformación es mediada via el citocromo P450 – enzima CYP3A4. Autoinducción de metabolismo ocurre menos que con artemisinina. El artemeter se une en un 95% a proteinas plasmáticas. La vida media de eliminación es de aproximadamente 1 hora, pero siguiendo la administración intramuscular la fase de eliminación es prolongada, debido a la absorción continuada. No es necesario modificación de la dosis en daño hepático o renal.

Toxicidad
En todas las especies de animales donde fué probado, el artementer intramuscular y el artemotil causaron un patrón inusual selectivo de daño neuronal a ciertos nucleos del cerebro. La neurotoxicidad en animales experimentales se relaciona con las concentraciones sostenidas que siguen la administración intramuscular, ya que esto fue mucho menos frecuente cuando la misma dosis fue dada de forma oral, o con dosis similares de drogas solubles en agua como el artesunato. Estudios clínicos, neurofisiológicos y patológicos en humanos no han mostrado hallazgos similares con dosis tereapéuticas de estos compuestos. La toxicidad es por lo demás similar a la de la artemisinina.

Interacciones medicamentosas:
No conocidas.

Artesunato
Peso molecular: 384.4



Artesunato es el hemisuccinato de la artemisinnina. Es soluble en agua pero tiene pobre estabilidad en soluciones acuosas de pH ácido o neutro. En la forma inyectable, el ácido artesúnico es reconstituido en bicarbonato de sodio para fomar artesunato sódico inmediatamente antes de la inyección. El artesunato puede ser dado via oral, rectal o por rutas intramuscular o inyectable. No hay coformulaciones actualmente disponibles.

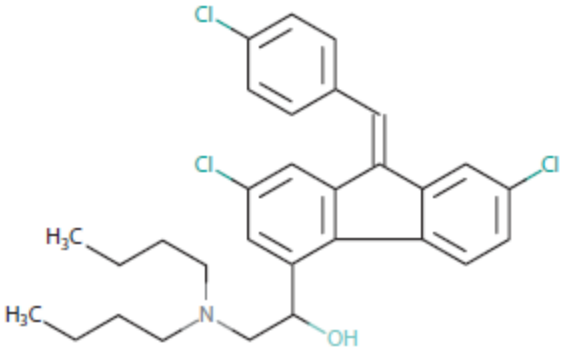
Formulaciones
Tabletas conteniendo 50 mg o 200mg de artesunato sódico
Ampollas: para inyección intramuscular o intravenosa, conteniendo 60 mg de acido artesunico con una ampolla separada de 5% de solución de bicarbonato de sódio.
Cápsulas rectales, conteniendo 100mg o 400mg de artesunato sódico

Farmacocinética:
Artesunato es rápidamente absorvido, con pico de niveles plasmáticos ocurriendo 1.5h y 2h y 0.5h después de administración oral, rectal e intramuscular, respectivamente. Es casi completamente convertido a dihidroartemisinina, el metabolito activo. La eliminación del artesunato es muy rápida y la actividad antimalárica es determinada por la eliminación de la dihidroartemisinina (vida media de aproximadamente 45 min). El nivel de unión a las proteínas es desconocido. No son necesarias modificaciones de dosis ante daño renal o hepático.

Toxicidad
Igual que en artemisinina

Interacciones medicamentosas
No conocidas

Lumefantrine
Peso molecular: 528.9



El lumefantrine pertenece al grupo arilamino alcohol de los antimaláricos, el cual también incluye la quinina, la mefloquina y el halofantrine. Tiene un mecanismo similar de acción. El lumefantrine es un derivado desarrollado en China. Es solo disponible en una preparación para uso oral coformulada con artemether. Esta combinación terapéutica es altamente efectiva contra *P. falciparum* multidrogoresistente.

Formulaciones
Disponible solo en una preparación oral coformulado con artemeter:
Tabletas conteniendo 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrine.

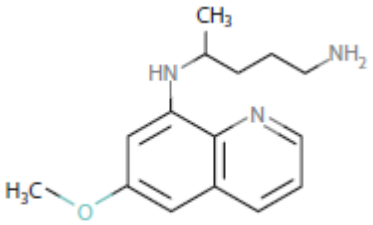
Farmacocinética
La biodisponibilidad es variable y es altamente dependiente de la administración con alimentos grasos. La absorción incrementa en 108% después de una comida y es más baja en pacientes con una malaria aguda que en pacientes convalescientes. El pico de los niveles plasmáticos ocurre aproximadamente 10 h después de la administración. La vida media de eliminación terminal es alrededor de 3 dias.

Toxicidad
A pesar de similares con la estructura y propiedades farmacocinéticas con halofantrine, el lumefantrine no prolonga significativamente el intervalo QT del electrocardiograma y no tiene otra toxicidad de significancia. De hecho, la droga paracer ser muy bien tolerada. Efectos adversos reportados son generalmente leves, nausea, malestar abdominal, dolor de cabeza y mareo , que pueden confundirse con síntomas del ataque agudo de malaria.

Interacciones medicamentosas
El fabricante de artemeter-lumefantrine recomienda evitar lo siguiente: jugo de pomelo, antiarrítmicos, como amiodarona, disopiramida, flecainida, procainamida y quinidina; antibacteriales, como macrólidos y quinolonas; todos los antidepresivos; antimicóticos como imidazoles y triazoles; terfenadina; otros antimaláricos; todas

las drogas antipsicóticas; y betabloqueadores, tales como metoprolol y sotalol. Sin embargo, no hay evidencia de que la coadministracón con estas drogas sea peligrosa.

Primaquina
Peso molecular: 259.4



La primaquina es una 8-aminoquinolina y es efectiva contra las formas intrahepáticas de todos los tipos de parásito de la malaria. Es usada para proporcionar la cura radical de la malaria por *P. vivax* y *P. ovale*, en combinacón con un esquizonticida sanguíneo para los parásitos eritrocíticos. La primaquina es también gametocida contra *P. falciparum* y tiene una actividad significativa contra estadíos sanguíneos de *P. vivax*. (y alguna contra estadíos asexuales de *P. falciparum*). El mecanismo de acción es desconocido.

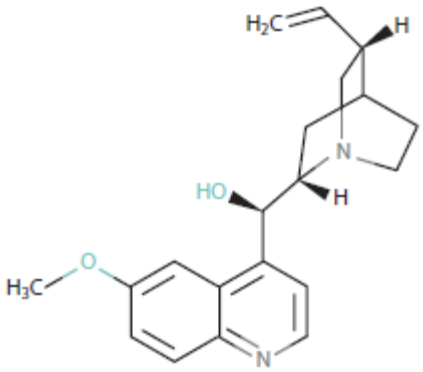
Formulaciones
Tabletas conteniendo 5.0 mg, 7.5 mg o 15.0 mg de primaquina base como difosfato

Farmacocinética
La primaquina es fácilmente absorvida por el tracto gastrointestinal. El pico de la concentración plasmática ocurre alrededor de 1-2 h después de la administración y luego declina, con una vida media de eliminación de 3 – 6 h. La primaquina es ampliamente distribuida en los tejidos corporales. Es rápidamente metabolizada en el hígado. El mayor metabolito es la carboxiprimaquina, la cual se puede acumular en el plasma con la administración repetida.

Toxicidad
El efecto adverso más importante es la anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD, otros defectos de la vía de la ruta de la pentosa fosfato del metabolismo de la glucosa, o algunos otros tipos de hemoglobinopatía. En pacientes con la variante africana de la deficiencia de G6PD, el esquema estándar de primaquina generalmente produce una anemia benigna autolimitada. En variantes del Mediterraneo y de Asia, la hemólisis puede ser mucho más severa. Dosis terapéuticas pueden también causar dolor abdominal si se administran con el estómago vacío. Dosis grandes pueden causar náuseas y vómito. Puede ocurrir metahemoglobinemia. Otro efecto poco común es una anemia leve y leucocitosis. Sobredosis puede resultar en leucopenia, agranulocitosis, síntomas grastrointestinales, anemia hemolítica y metahemoglobinemia con cianosis.

Interacciones medicamentosase
Con medicamentos responsables de incrementar el riesgo de hemólisis o supresión de la médula ósea.

Quinina
Peso molecular: 324.4



La quinina es un alcaloide derivado de la corteza del árbol de la Cinchona. Son cuatro los alcaloides que pueden ser derivados de esta corteza: quinina (el principal alcaloide), quinidina, cinchonina y cinchonidina. Quinina es el L-esteroisomero de la quinidina. La quinina actua principalmente en el estado de trofozoitos maduros del desarrollo del parásito y no previene el secuestro o el desarrollo futuro de estadios circulantes de anillos de *P. falciparum*. Al igual que otros antimaláricos de estructura similar, la quinina también elimina los estadios sexuales de *P. vivax, P. malariae* y *P. ovale*, pero no gametocitos maduros de *P. falciparum*. Esta droga no elimina los estadios pre-eritrocíticos de parásitos de malaria. Los mecanismos de acción de este antimalárico se cree que involucran la inhibición de la detoxificación del grupo hemo en la vacuola alimenticia, pero esto no está bien entendido.

Formulaciones
Tabletas de quinina hidroclorhidrato, quinina dihidroclorhidrato, quinina sulfato y quinina bisulfato, conteniendo 82%, 82%, 82.6% y 59.2% de quinina base, respectivamente
Solución inyectable de quinina hidroclorhidrato, quinina dihidroclorhidrato y quinina sulfato, conteniendo 82%, 82% y 82.6% de quinina base, respectivamente

Farmacocinética
Las propiedades farmacocinéticas de la quinina son alteradas significativamente por la infección de la malaria, con reducción en el volumen de distribución aparente y en la depuración en proporción con la serveridad de la enfermedad. En niños, por debajo de los dos años de edad, con malaria severa, las concentraciones son levemente superiores que en niños mayores y en adultos. No hay evidencia de cinética dosis-dependiente. La quinina es rápida y casi completamente absorvida en el tracto gastrointestinal y el pico de concentración

plasmática ocurre 1 – 3 h después de a administración oral de el sulfato o bisulfato. La droga es bien absorbida después de la inyeccción intramuscular en la malaria severa. La unión a proteínas plasmáticas es de 80% en sujetos sanos, pero llega a 90% en pacientes con malaria. La quinina es ampliamente distribuída a través del cuerpo, incluyendo el fluido cerebroespinal (2-7% de los valores plasmaticos), leche materna (aproximadamente 30% de las concentraciones en el plasma materno), y en la placenta. Ocurre un extensivo metabolismo via citocromo P450 en el hígado y la eliminación de los metabolitos más polares es especialmente renal. El metabolíto inicial , 3-hidroxiquinina contribuye aproximadamente a un 10% de la actividad antimalárica, pero se puede acumular en falla renal. La excresión es incrementada en la orina ácida. La vida media de eliminación es de cerca de 11h en sujetos sanos, 16h en malaria no complicada y 18 h en malaria severa. Pequeñas cantidaes aparecen en la bilis y la saliva.

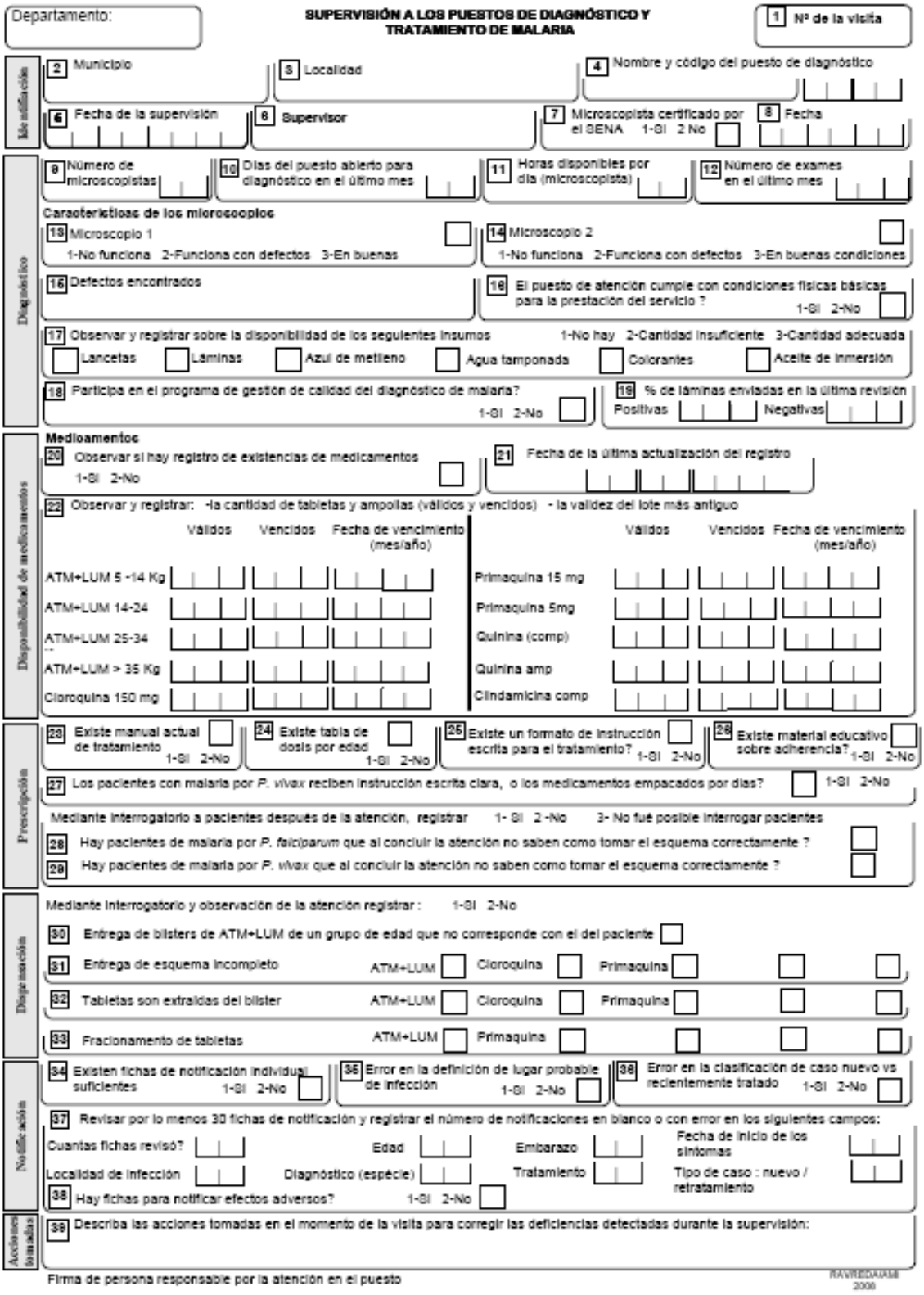
Toxicidad

La administracón de quinina o sus sales regularmnte causa un complejo de síntomas conocidos como cinconismo, los cuales se caracterizan en su forma leva por tinitus, alteración de la audición de tonos altos, dolor de cabez, náusea, mareao y disforia y algunas veces disturbios de visión. Las manifestaciones más severas incluyen vómito, dolor abdominal, diarrea y vértigo severo. Las reacciones de hipersensibilidad van desde urticaria , broncoespasmo, rubor en la piel y fiebre, pasando por trombocitopenia mediada por anticuerpos y anemia hemolítica hasta síndrome hemolítico urémico que compromete la vida del paciente. La hemólisis masiva con falla renal (fiebre de agua negra) ha sido relacionada epidemiológica e históricamente a la quinina, pero su etiología permanece incierta. La reacción adversa más importantee en el tratamiento de la malaria servera es la hipoglicemia hiperinsulinémica, que es particularmente común en el embarazo (50% de las mujeres embarazadas con malaria severa tratadas con quinina). Las inyecciones intramusculares de diclorhidrato de quinina son ácidas (ph2) y causan dolor, necrosis focal y en algunos casos absesos, siendo en áreas endémicas causa de parálisis del nervio ciático. La hipotensión y paro cardíaco puede resultar de una inyección intravenosa rápida. La quinina intravenosa debe ser dada solo por infusión, nunca en inyección. La quinina causa una prolongación de aproximadamente 10% en el intervalo QT del electrocardiograma, principalmente como resultado de una leve ampliación del QRS. El efecto en la repolarización ventricular es mucho menos que con la quinidina. La quinina ha sido usada como un abortivo, pero no hay evidencia de que cause aborto, trabajo de parto prematuro o anormalidades fetales con su uso terapéutico. Sobredosis de quinina puede causar toxicidad óptica, incluyendo ceguera por toxicidad retiniana directa y cardiotoxicidad y puede ser fatal. Los efectos cardiotóxicos son menos frecuentes que los de la quinidina e incluyen distrubios en la conducción, arritmias, angina, hipotensión que puede provocar paro cardíaco y falla circulatoria. El tratamiento es en gran medida de apoyo, prestando especial atención al mantenimiento de la presión arterial, la glucosa y la función renal y al tratamiento de las arritmias.

Interacciones medicamentosas

Existe una preocupación teórica de que los fármacos que puedan prolongar el intervalo QT no se deben administrar con la quinina, aunque no se ha establecido si la quinina aumenta o no el riesgo de taquiarritmia ventricular iatrogénica. Los antiarrítmicos como flecainida y amiodarona, deben probablemente ser evitados. Podría haber un riesgo incrementado de arritmias ventriculares con antihistamínicos tales como terfenadina y con antipsicóticos como pimozida y tioridazina. El halofantrine, que puede causar marcada prolongación del intervalo QT debe ser evitado, pero combinación con otros antimaláricos como lumefantrine y mefloquina es segura. La quinina incrementa la concentración plasmática de digoxina. La cimetidina inhibe el metabolismo de la quinina, causando incremento en los niveles de quinina y la rifampicina incrementa la depuración metabólica, llevando a concentraciones plasmáticas bajas y a un incremento en la frecuencia de fallas terapéuticas.

Anexo 8. Ficha para la Supervisón de los Puestos de Diagnóstico de Malaria



Departamento:

SUPERVISIÓN A LOS PUESTOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MALARIA

1 Nº de la visita

Identificación

2 Municipio | 3 Localidad | 4 Nombre y código del puesto de diagnóstico

6 Fecha de la supervisión | 8 Supervisor | 7 Microscopista certificado por el SENA 1-SI 2 No | 8 Fecha

Diagnóstico

8 Número de microscopistas | 10 Días del puesto abierto para diagnóstico en el último mes | 11 Horas disponibles por día (microscopista) | 12 Número de exames en el último mes

Características de los microscopios

13 Microscopio 1 — 1-No funciona 2-Funciona con defectos 3-En buenas

14 Microscopio 2 — 1-No funciona 2-Funciona con defectos 3-En buenas condiciones

16 Defectos encontrados

18 El puesto de atención cumple con condiciones físicas básicas para la prestación del servicio ? 1-SI 2-No

17 Observar y registrar sobre la disponibilidad de los seguientes insumos 1-No hay 2-Cantidad insuficiente 3-Cantidad adecuada

Lancetas | Láminas | Azul de metileno | Agua tamponada | Colorantes | Aceite de inmersión

18 Participa en el programa de gestión de calidad del diagnóstico de malaria? 1-SI 2-No

19 % de láminas enviadas en la última revisión — Positivas | Negativas

Disponibilidad de medicamentos

Medicamentos

20 Observar si hay registro de existencias de medicamentos 1-SI 2-No

21 Fecha de la última actualización del registro

22 Observar y registrar: -la cantidad de tabletas y ampollas (válidos y vencidos) - la validez del lote más antiguo

	Válidos	Vencidos	Fecha de vencimiento (mes/año)
ATM+LUM 5 -14 Kg			
ATM+LUM 14-24			
ATM+LUM 25-34			
ATM+LUM > 35 Kg			
Cloroquina 150 mg			

	Válidos	Vencidos	Fecha de vencimiento (mes/año)
Primaquina 15 mg			
Primaquina 5mg			
Quinina (comp)			
Quinina amp			
Clindamicina comp			

Prescripción

23 Existe manual actual de tratamiento 1-SI 2-No

24 Existe tabla de dosis por edad 1-SI 2-No

25 Existe un formato de instrucción escrita para el tratamiento? 1-SI 2-No

26 Existe material educativo sobre adherencia? 1-SI 2-No

27 Los pacientes con malaria por *P. vivax* reciben instrucción escrita clara, o los medicamentos empacados por días? 1-SI 2-No

Mediante interrogatorio a pacientes después de la atención, registrar 1- SI 2 -No 3- No fué posible interrogar pacientes

28 Hay pacientes de malaria por *P. falciparum* que al concluir la atención no saben como tomar el esquema correctamente ?

29 Hay pacientes de malaria por *P. vivax* que al concluir la atención no saben como tomar el esquema correctamente ?

Dispensación

Mediante interrogatorio y observación de la atención registrar : 1-SI 2-No

30 Entrega de blisters de ATM+LUM de un grupo de edad que no corresponde con el del paciente

31 Entrega de esquema incompleto — ATM+LUM | Cloroquina | Primaquina

32 Tabletas son extraídas del blister — ATM+LUM | Cloroquina | Primaquina

33 Fraccionamiento de tabletas — ATM+LUM | Primaquina

Notificación

34 Existen fichas de notificación individual suficientes 1-SI 2-No

35 Error en la definición de lugar probable de infección 1-SI 2-No

36 Error en la clasificación de caso nuevo vs recientemente tratado 1-SI 2-No

37 Revisar por lo menos 30 fichas de notificación y registrar el número de notificaciones en blanco o con error en los siguientes campos:

Cuantas fichas revisó? | Edad | Embarazo | Fecha de inicio de los síntomas

Localidad de infección | Diagnóstico (especie) | Tratamiento | Tipo de caso : nuevo / retratamiento

38 Hay fichas para notificar efectos adversos? 1-SI 2-No

Acciones tomadas

39 Describa las acciones tomadas en el momento de la visita para corregir las deficiencias detectadas durante la supervisión:

Firma de persona responsable por la atención en el puesto

RAVREDAARM 2008

Anexo 9. Aspectos adicionales del manejo clínico en malaria complicada

Criterios clínicos y de laboratorio para malaria complicada

Criterio de gravedad	Criterios OMS (1)	Criterios sugeridos con base en experiencias nacionales (2)
Malaria cerebral	Coma (Glasgow<10, Blantyre <3) Convulsiones generalizadas (2 ó 1 en 24 h)	Coma (Glasgow<10, Blantyre <3) Convulsiones (al menos 1 en 24 H)
Hemoglobinuria	Orina roja oscura o negra con prueba de orina positiva para hemoglobina y mioglobina	
Complicación renal	< 12ml/kg en 24 h niños, con creatinina elevada para la edad Creatinina sérica >3 mg/dl con eliminación urinaria <400 ml en 24h	Creatinina> 1.5 mg/dL BUN >20mg%
Complicación hepática	No está definida Ictericia clínica bilirrubina >3 mg/Dl. Aminotransferasas 3 veces encima del valor normal	Bilirrubina total > 1.5 mg/dL Transaminasas >40 U.I.
Complicación pulmonar	Edema pulmonar agudo dx con RX y SDRA	Taquipnea o Disnea, con evidencia por RX de SDRA o edema pulmonar: infiltrado alveolar bilateral, infiltrado Peri-hiliar, infiltrado o edema intersticial, edema generalizado
Acidosis metabólica	Bicarbonato plasmático <15 mmol/L Exceso de bases >-10 Acidemia: Ph arterial <7.35 Lactato >5 mmol/L	Bicarbonato plasmático <15 mmol/L Exceso de bases >-10 Acidemia: Ph arterial <7.35 Lactato >5 mmol/L
Shock: T.A. sistolica en decúbito supino y signos asociados	< 80mm Hg adultos <50mm Hg niños	< 80mm Hg adultos <50mm Hg niños
Anemia grave: hemoglobina	< 5 gr./dl	Hemoglobina < 7 grs/dl

Trombocitopenia grave: recuento de plaquetas	<20.000 plaquetas/µl	<50.000 plaquetas/µl
Hipoglicemia: glicemia	< 40 mg/dl	Glicemia < 60 mg/dl;
Hiperpirexia	>39-40° C	
Hiperparasitemia	>5% grp en baja endemia	

(1) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000:94 (Suppl. 1): 1-90
(2) Parámetros sugeridos con base en experiencias nacionales , con el objeto de garantizar un mejor manejo de pacientes bajo las condiciones de malaria complicada

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de fiebre en un paciente severamente enfermo es amplio. Coma y fiebre pueden resultar de cuadros de meningoencefalitis o de malaria. Malaria cerebral no se asocia con signos de irritación meningea (rigidez de nuca, fotofobia, signo de Kerning), pero el paciente puede estar en opistotonos. La meningitis bacterianas no tratadas son eventos potencialmente fatales, por lo tanto ante la sospecha debe realizarse una punción lumbar para excluir esta posibilidad. También hay una sobreposición importante de manifestaciones clínicas entre septicemia, neumonía y malaria complicada y estas condicones pueden coexistir. Cuando sea posible siempre debe tomarse una muestra de sangre al ingreso para realización de cultivo y si hay alguna duda se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico de forma inmediata y simultanea con el tratamiento antimalárico[24].

Manejo de líquidos en malaria complicada

Los pacientes, especialmente los niños con malaria complicada pueden estar deshidratados, Sin embargo el grado de depleción de líquidos varia considerablemente. Por lo tanto, no es posible dar una recomendación general sobre la reposición de líquidos. Cada paciente debe ser evaluado individualmente y la resucitación basada en el déficit estimado. Los ninõs pueden presentarse con anemia severa e hiperventilación. En el pasado esto fue denominado como “falla cardíaca anémica” (edema pulmonar), y algunas veces se administraban diuréticos. Ahora es claro que este síndrome no es el resultado de falla cardíaca anémica, sino de una acidosis metabólica severa y anemia, y por lo tanto, debe corregirse la acidosis y en los casos de anemia grave transfundir sangre total o glóbulos rojos. En general los niños toleran mejor la reposición rápida de líquidos que los adultos y son menos propensos a desarrollar edema pulmonar. En los adultos hay una delgada división entre sobre hidratación, que produce edema

pulmonar y una hidratación deficiente que contribuye al shock y empeora la acidosis y el daño renal. Debe realiarze evaluaciones cuidadosas y frecuentes de la presión venosa yugular, la perfusión periférica, el llenado venoso, turgencia de la piel y del gasto urinario. La tasa óptima de resuscitación, el rol de los coloides comparados con los cristaloides y la composición óptima de los electrolitos de remplazo no ha sido bien determinada[24].

Conductas sobre el manejo de líquidos:

- Verificar si hay evidencias de deshidratación y de hipovolemia:
- Administrar una cantidad moderada de solución isotónica (suero fisiológico al 0.9%) por infusión intravenosa en caso haya evidencia de deshidratación, evitando una sobrecarga de volemia que puede provocar un edema agudo del pulmón fatal.
- Verificar la presión arterial, el volumen de orina (cada hora) y la presión venosa yugular
- Mejorar la oxigenación mediante los siguientes procedimientos:
    - desobstrucción de las vías respiratorias;
    - aumento de la concentración de oxígeno inspirado y
    - ventilación artificial de apoyo, si es necesario[16].

Manejo de la falla renal aguda

La insuficiencia rena es una complicación limitada prácticamente a los adultos y se manifiesta por un aumento de la creatinina y de la úrea séricas, oligúria y por último anuria, debido de necrosis tubular aguda. La insuficiencia renal generalmente es oligúrica, pudiendo ocurrir ocasionalmente de forma poliúrica. No se conoce con precisión el mecanismo de la necrosis tubular aguda en la malaria. Generalmente la insuficiencia renal aguda es irreversíble.

La conducta recomendada en caso de insuficiencia renal contempla las siguientes medidas[16]:

- Excluir la posibilidad de deshidratación (hipovolemia), mediante una evaluación clínica, además de medir la presión venosa yugular o central y observar el declínio de la presión arterial cuando el paciente está en decúbito dorsal, reclinado en un ángulo de 45º.
- Proceder a la infusión cuidadosa de solución isotónica, observando clínicamente la presión venosa del paciente reclinado en un ángulo de 45º.
- Se recomienda diálisis peritoneal o hemodiálisis si el paciente continúa presentando oligúria después de una rehidratación apropiada y hay un aumento progresivo de los niveles de úrea y creatinina en sangre. La diálisis peritoneas deberá realizarse con mucho cuidado, e una unidad o centro especializado.

Manejo del paciente con complicación neurológica

Evaluación del nivel de conciencia

a) Niños menores de 5 años:
La escala de coma es una herramienta para evaluar y monitorear rápidamente el nivel de conciencia en niños y adultos con complicaciones neurológicas por malaria cerebral. Un resultado de 5 puntos indica conciencia plena, mientras que la puntuación de 3 o menos indica coma. Idealmente, la valoración debe realizarse cada 4 horas en todo paciente que este inconsciente. Se recomienda la utilización de la escala de coma presentada en el cuadro abajo (Escala de Blantyre), que es aplicable en niños, incluso en los que todavía no aprendieron a hablar. La escala de Blantyre es una adaptación de la escala de Glasgow (1974), ampliamente usada para evaluar el estado de coma.

Escala para la evaluación del coma en niños (Escala de Blantyre).

	Respuesta	Puntaje
Respuesta motora	Localiza el dolor*	2
	Se retira en respuesta al dolor**	1
	No respuesta motora	0
Respuesta verbal	Llanto apropiado	2
	Llanto inapropiado	1
	No llora	0
Movimientos oculares	Mirada dirigida	1
	Mirada no dirigida	0
Total	Máximo 5 (consciente) y mínimo 0 (coma)	

*En los niños, aplicando presión esternal con los nudillos de la mano. Un niño que es capaz de localizar el dolor hace un intento de eliminar o retirar la mano del examinador.** Presión aplicada con un lápiz en posición horizontal sobre el lecho ungueal.

b) Niños mayores de 5 años y adultos:
En este grupo el nivel conciencias se puede evaluar utilizando la escala de coma de Glasgow, según el siguiente cuadro:

Escala de Glasgow para evaluación del estado de coma

	Respuesta	Puntaje
Apertura de ojos	Espontáneamente	4
	A la voz	3
	Al dolor	2
	Nunca	1
Respuesta verbal	Orientada	5
	Confusas	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos inapropiados	2
	Ninguno	1

	Respuesta	Puntaje
Respuesta motora	Obedece ordenes	5
	Localiza dolor	4
	Flexión al dolor	3
	Extensión al dolor	2
	Ninguno	1
Total	Mínimo 3 y máximo 14 (coma es < 10)	

El estado de coma profundo se hace a partir de una puntuación por debajo de 10. Idealmente, la evaluación debe llevarse a cabo cada 4 horas en todos los pacientes inconscientes para controlar o monitorear el nivel de conciencia.

Manejo del paciente inconsciente

- Garantizar que las vías aéreas estén despejadas
- Insertar una sonda nasogastrica y aspirar el contenido estomacal con una jeringa cada 4 horas para reducir el riesgo de neumonía por broncoaspiracion
- Comprobar que el paciente no tenga hipoglicemia, choque, deshidratación, acidótico (patrón de respiración) o anemia severa, y tratar esas condiciones urgentemente
- Iniciar tratamiento con Artesunato IV o Quinina IV, según esquema recomendado.
- Realizar punción lumbar en todos los pacientes inconscientes para descartar meningitis bacteriana. Si hay evidencia de infección o la punción lumbar no es posible realizarla, se debe administrar tratamiento presuntivo por meningitis bacteriana.
- Una vez corregida la deshidratación y el choque, restringir los líquidos IV al 70% de los requerimientos líquidos de mantenimiento. Evaluar diariamente el balance de líquidos (el peso diario da una idea aproximada del balance de líquidos).
- Revisar glicemia cada 4 horas, hemoglobina y parasitemia diariamente.
- Tratar las convulsiones que tengan una duración mayor de 5 minutos
- Monitorear el nivel de conciencia cada 4 horas utilizando la escala de coma de Blantyre (menores de 5 años) y Glasgow (Mayores de 5 años y adultos). Si el nivel de conciencia se deteriora, evaluar glicemia y hemoglobina.
- Los pacientes inconscientes debe ser cambiadas de posición para evitar las ulceras por presión.

Tratamiento de las convulsiones

Las convulsiones son comunes en malaria complicada, particularmente en niños. El tratamiento de las convulsions en malaria complicada con benzodiazepinas intravenosas (si no es posible via rectal) o paraldehido intramuscular es semejante al que se hace para convulsions múltiples de cualquier causa[24].

- Mantener despejadas las vías aéreas
- Posición de lado para reducir el riesgo de bronco aspiración

- No intente forzar nada dentro de la boca del paciente
- Revisar la glicemia y tratar si es menor de 2.2 mmol/L
- Tratar las convulsiones con:
- Diazepam, 0,15 -0.3 mg/kg (máximo 10 mg en adulto) en inyección IV lenta durante 2 minutos; o administrar paraldehido, 0.1- 0.2 ml/ kg (máximo 10 ml) IM profunda en el muslo anterior
- En caso de no ser posibles estas alternativas el diazepam (en dosis de 0.5 - 1 mg/kg) puede ser administrado por via rectal (con una jeringa de 1 ml sin aguja).
- Si el paciente continua convulsionando, administrar una nueva dosis de diazepam o paraldehido cada 10 minutos, hasta un máximo de 3 dosis de cualquiera de estos medicamentos.

El paraldehido debe ser administrado con jeringa de vidrio esteril, ya que esta drogra disuelve lentamente el plástico. Una jeringa plástica puede ser usada siempre que la inyección sea dada inmediatamente después de preparada la droga. La jeringa debe ser desechada inmediatamente[26].

Una revisión sistemática de estudios que usaron fenobarbital para el tratamiento de convulsiones en malaria complicada mostraron una efectiva reducción de las convulsiones, pero mayor mortalidad en los casos que recibieron fenobarbital. Por lo tanto en general no se recomienda el uso de anticonvulsivantes profilácticos ni el uso de rutina de fenobarbital.

Tratamiento de la hipoglicemia severa (glicemia < 2,2 mmol/L)

La hipoglicemia es una manifestación grave de la malaria por *P. falciparum*. Puede ser observada en tre sgrupos, siendo que un mismo paciente puede hacer parte de más de uno de los siguientes grupos[16]:

- Pacientes con malaria grave
- Pacientes tratados con quinina, debido a una hiperinsulinemia provocada por ese medicamento
- Embarazadas, en quienes la hipoglicemia puede estar ya presente en el momento de la admisión al hospital o manifestarse del tratamiento con quinina

En los pacientes conscientes la hipoglicemia puede manifestarse con los clásicos síntomas de ansiedad, sudoración, dilatación de la pupila, disnea, oligúria, sensación de frio, taquicardia y tontura. Ese cuadro puede evolucionar para el deteriro en el nivel de consciencia, convulsiones generalizadas, hiperextensión de los miembros, estado de shock y coma.

La conducta en caso de hipoglicemia incluye las siguientes medidas[16]:

- Administrar 50 ml de glucosa a 50% (en niños: 1,0 ml/kg de peso corporal). Diluir en igual volumen de dextrosa al 5% y administrar por infusión intravenosa durante cerca de 5 minutos.

- Administrar en seguida una infusión endovenosa gota a gota de glucosa al 5% o al 10%
- Monitorear continuamente los niveles de glucosa sanguínea con el fin de regular la infusión de glucosa. Recordar que incluso después del tratamiento via intravenosa con glucosa, la hipoglicemia puede manifestarse nuevamente.

Manejo del edema pulmonar agudo

El edema agudo del pulmón es una séria complicación de la malaria grave, con un alto índice de mortalidad (encima de 80%). Puede aparecer varios días después de iniciado el tratamiento antimalárico, cuando ocurre una mejora en el estado general del paciente o disminución de la parasitemia periférica. En la mayoría de los casos hay características del síndrome de dificultad respiratoria del adulto, indicando un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. El edema agudo del pulmón también puede ser iatrogénico, siendo producido por una sobrecarga de volemia por hiper hidratación[16]. Es difícil distinguir clínicamente las dos formas de edema, que pueden coexistir en un mismo paciente. Las mujeres embarazadas son propensas a sufrir de edema pulmonar agudo, especialmente durante e inmediatamente después del parto. Se debe comprobar el aumento de la frecuencia respiratoria, evaluar la presencia de signos respiratorios a la auscultación y la presencia de hepatomegalia.

Si se sospecha edema pulmonar agudo se debe seguir la siguiente conducta[16]:

- Mantener al paciente en decúbito elevado, levantando la cabecera o bajando los pies de la cama
- Administrar oxigeno en altal concentración, por el medio más adecudo posíble, incluso ventilación mecánica
- Administrar diurético, por ejemplo, inyección intravenosa de 40 mg de furosemida. No habiendo respuesta, aumentar progresivamente la dosis hasta un máximo de 200 mg.
- Puede utilizarse ventilación mecánica con presión expiratoria final – positiva (PEEP), drogas vasoactivas selectivas y monitoreo hemodinámica en unidades de cuidado intensivo bien equipadas.

Si el edema pulmonar resulta de una hidratación excesiva, tomar también las siguientes medidas:
- Suspender la administración endovenosa de líquidos
- Proceder a hemodiálisis con ultrafiltración si es posíble
- Si no hay respuesta retirar 250 ml de sangre por flebotomía, almacenando la sangre en una bolsa de transfusiones para reintroducirla en el paciente posteriormente
- Si el edema pulmonar esta asociado con transfusión sanguínea administrar furosemida, 1 mg/ kg, y reiniciar la transfusión a un ritmo mas lento.

Anemia grave

La malaria complicada se asocia con un desarrollo rápido de anemia, ya que tanto glóbulos rojos infectados, como los no infectados son removidos de la circulación. Además de la destrucción de los eritrocitos por el parásito otros factores que contribuyen a la anemia son, el aumento de la destrucción de eritrocitos por el bazo y disminución de la eritropoyesis. Cuando indicada la transfusion idelamente debe ser de sangre fresca total. No hay evidencia clara sobre el nivel de anemia que deba indicar la realización de transfusión, sin embargo puede recomendarse cuando la hemoglobina esté por debajo de 7 g/ dl[24].

Si la función renal es satisfactoria, administrar pequeñas dosis de 20 mg de furosemida, según sea necesario, durante la transfusión para evitar la sobrecarga de volumen[16].

Las mujeres gestantes con anemia intensa o sobrecarga hídrica pueden desarrollar un edema agudo de pulmón después de la extracción de la placenta. Las mujeres con hematocrito inferior a 20% o concentración de hemoglobina inferior a 7 g/dl deben recibir transfusión lenta de globulos rojos empaquetados, lentamente durante 6 horas y 20 mg de furosemida por via intravenosa.

Anexo 10. Clasificación de la falla terapéutica a los antimaláricos y conceptos sobre los componentes del sistema de vigilancia de la resistencia a los antimaláricos

1. Falla terapéutica temprana

Desarrollo de signos de peligro o malaria grave en los dias 1-3 ante la presencia de parasitemia
Parasitemia en el día 2 mayor que la del día 0, independiente de la temperatura
Parasitemia en el día 3 con temperatura mayor o igual a 37.5ºC
Parasitemia en el día 3 igual o mayor a 25% de la parasitemia del día 0

2. Falla terapéutica tardía

Falla clínica tardia

- Desarrollo de signos de peligro o signos de malaria grave después del día 3 ante la presencia de parasitemia, sin haber reunido previamente ninguno de los criterios de falla terapéutica temprana
- Presencia de parasitemia y temperatura axilar mayor o igual a 37.5 ºC (o historia de fiebre) en cualquier día entre el día 4 y el día 28, sin haber reunido previamente ninguno de los criterios de falla terapéutica temprana

Falla parasicológica tardía

- Presencia de parasitemia en cualquier día entre el día 7 y el día 28 y temperatura axilar menor de 37.5 ºC, sin haber reunido previamente ninguno de los criterios de falla terapéutica temprana o falla clínica tardía.

3. Respuesta clínica y parasitológica adecuada

- Ausencia de parasitemia en el día 28, independiente de la temperatura axilar, sin haber reunido previamente ninguno de los criterios de falla terapéutica temprana o tardía.

Componentes de un sistema de vigilancia de la resistencia a los antimaláricos

Evaluaciones de eficacia terapéutica:
Consisten en estudios prospectivos de casos con evaluaciones clinicas y parasitológicas los días 2, 3, 7, 14, 21 y 28 seguiendo un protocolo estandarizado

por la Oganización Mundial de la Salud. Estas evaluaciones se realizan en muestras de pacientes seleccioinados y seguidos de acuedo a los principios de buenas prácticas clínicas para investigación. En general se trabaja con tamaños de muestra de aproximadamente 100 pacientes (para detectar fallas terapéuticas de aproximadamente 5%) y se pretende que los tiempos de inclusión de los pacientes no sobrepasen los 6 meses para mantener una representatividad temporal del estudio. El tratamiento es administrado bajo supervisión y el seguimiento clinico y parasitológico es estricto y sigue procedimientos rigurosamente establecidos. Los resultados de los estudios se presentan adoptando una clasificación internacinalmente aceptadda para la falla terapéutica (ver clasifiación completa en el Anexo 0:

- Falla terapéutica temprana
- Falla parasicológica temprana
- Falla parasitológica tardia
- Respuesta clínica adecuada

Seguimiento Sistemático de Casos

Se trata del seguimiento clínico y parasitológico de los pacientes atendidos en los servicios de salud. En el contexto de la atención individual, este seguimiento tiene como objetivo garantizar el adecuado desenlace del cuadro clínico, pero además si se organiza como práctica sistemática en una red de sitios centinelas, puede constituir un complemento importante para los estudios TEC en términos de la vigilancia colectiva de este evento. En general, donde sea posible se recomienda el seguimiento sistemático de los casos tratados, como una práctica rutinaria. Los pacientes son instruidos a regresar a la unidad de salud para controles clinicos y parasitológicos los días 3, 7 y 28 del tratamiento y en cada control se evalua la temporatura corporal, la presencia de síntomas y se realiza una gota gruesa. Si en cualquiera de las visitas de seguimiento el paciente tiene fiebre (>37.5ºC) y se documenta la presencia de parasitemia, debe considerarse que el paciente tiene un falla terapéutica y se debe proceder a administrar el esquema terapéutico correspondiente, según indicado en 4.2 y 4.6. La clasificación de falla terapéutica es la misma que la usada en los estudios de eficacia (TEC) (Anexo 0).

Monitoreo de variaciones temporales de la susceptibilidad in vitro de los parásitos a los antimaláricos

La respuesta clínica evaluada mediante los estudios de eficacia está influenciada por tres factores: i) la resistencia propiamente dicha de los parásitos al medicamento, ii) la inmunidad del individuo a la malaria, iii) la farmacocinética del medicamento. Aunque no corresponda directamente al fenómeno de resistencia, la respuesta clínica al tratamiento es la que tiene mayor importancia en la definición de políticas terapéuticas. Actualmente se recomienda a los programas de control de la malaria priorizar la vigilancia regular de la eficacia clínica y parasitológica. En países donde exista estructura y los actores adecuados se recomienda también realizar además pruebas de susceptibilidad in vitro, del *P. falciparum* a los medicamentos y el monitoreo de los patrones de marcadores moleculares. Una disminución en la susceptibilidad in vitro a los componentes de las combinaciones va a anteceder al surgimiento de falla terapéutica al esquema.

Por eso las pruebas in vitro pueden funcionar como una herramienta de alarma dentro de la estrategia de vigilancia. Actualmente están disponibles métodos basados en ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), que permiten realizar pruebas con aislados de parásitos obtenidos directamente del paciente (en fresco). Mediante estos ensayos se determina el valor de la concentración del medicamento a la que se inhibe el crecimiento del 50% de los parásitos (IC50), en muestras de tipo poblacional de pacientes atendidos en localidades sentinelas. Dicha metodologia permitiría monitorear variaciones temporales en la susceptibilidad (cambios en valores de IC50) y puede funcionar bien si se mantiene un seguimiento riguroso del protocolo y un control de calidad adecuado sobre la calidad de los insumos.

Anexo 11. Reporte de sospecha de reacción adversa a los medicamentos

Es responsabilidad de las instituciones a cargo de la red de diagnóstico de malaria en los municipios garantizar que los profesionales y técnicos conozcan las disposiciones y los procedimientos de notificación para las siguientes situaciones:

Reportar sospechas de reacción(es) adversa (s) con los antimaláricos

Reportar toda sospecha de evento adverso, especialmente los eventos adversos SERIOS donde se sospeche que hay una asociación con el uso del medicamento. Un evento es serio siempre que el médico lo considere y cuando el paciente:

- Muere.
- Está o estuvo en riesgo de morir
- Fue hospitalizado inicialmente o en forma prolongada.
- Presentó una incapacidad (significativa, persistente o permanente).
- Se produjo una anomalía congénita o cáncer.
- Requirió intervención para prevenir lesiones o daños permanentes.

Reportar los problemas del producto relacionados con:

- Calidad e integridad de la presentación.
- Sospecha de contaminación.
- Inestabilidad.
- Defectos en sus componentes.

Cómo reportar:

- Diligencie el formulario en los ítems que pueda
- Utilice páginas adicionales en blanco si es necesario ampliar información
- Utilice por cada paciente un formulario
- Remita el formulario al encargado de farmacia de la institución, a la secretaría de salud o al INVIMA
- Comuníquese con la línea 2948700 Ext: 3917 en Bogotá o envíelo por fax al 2948700 Ext. 3914
- Reporte aun cuando usted no esté seguro de que el producto causó el evento
- No deje de enviar el formulario por carecer de alguna información

INVIMA

Código Uso exclusivo INVIMA

FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

1. Reporte ante la más mínima sospecha que el medicamento pueda ser un factor contribuyente según el cuadro clínico del paciente.
2. La información contenida en este reporte es información epidemiológica, por lo tanto tiene carácter confidencial y se utilizará únicamente con fines sanitarios. El Ministerio de la Protección Social y el INVIMA son las únicas instituciones competentes para su divulgación. (Ley 9 de 1979)
3. Se considera que el reporte se encuentra completo y es útil si contiene la siguiente información: DATOS DEL PACIENTE, MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS Y OTROS, DESCRIPCIÓN DE LA (S) SOSPECHA(S) DE REACCIÓN (ES) ADVERSA (S) E IDENTIFICACIÓN DEL REPORTANTE.
4. Un análisis de este reporte le será entregado.

1. IDENTIFICACIÓN

FECHA DE NOTIFICACIÓN			INSTITUCIÓN	NIVEL	ORIGEN (Ciudad – Municipio)
D	M	A			

INICIALES DEL PACIENTE	HISTORIA CLÍNICA	No. IDENTIFICACIÓN	SEXO		EDAD			FECHA DE NACIMIENTO (Menores de Edad)
			F	M	D	M	A	

FECHA DE INICIO DE RAMs SOSPECHADA (S)			2. REACCIÓN (ES) ADVERSA (S) A MEDICAMENTOS (RAMs) SOSPECHADA (S) (En caso de existir otra(s) sospecha(s) de RAMs, por favor escriba la fecha de inicio para cada una)
D	M	A	

3. MEDICAMENTOS (Marque con una X el o los medicamentos sospechosos en la columna S)

S	MEDICAMENTOS	DOSIS / FRECUENCIA/VIA DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN O MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN	FECHA INICIO	FECHA FINALIZACIÓN

4. OTROS DIAGNOSTICOS Y OBSERVACIONES ADICIONALES

(Por ejemplo: registro sanitario, número de lote, fecha de vencimiento, características físicas del producto, peso del paciente, falla renal, falla hepática, embarazo, otros antecedentes del paciente, respuesta al retiro del medicamento, a la reexposición y cualquier otra información que se considere pertinente)

5. IDENTIFICACIÓN DEL REPORTANTE

REPORTANTE	PROFESION	DIRECCION	TELEFONO O CORREO ELECTRONICO

Anexo 12. Funciones de los distintos actores del Sistema en la atención y el manejo de la malaria en Colombia

El diagnóstico con gota gruesa en el Sistema de Salud y las obligaciones de los distintos actores

El examen de gota gruesa está incluido en el POS y es obligación de las aseguradoras e Instituciones Prestadoras de Servicios garantizar el acceso de la población en riesgo a unidades de salud donde haya diagnóstico microscópico con gota gruesa. La oferta de diagnóstico oportuno para iniciar inmediatamente el tratamiento es la medida más importante en el control de la malaria y la actividad prioritaria que el sistema de salud debe garantizar para la atención y control de esta enfermedad.

En Colombia, cerca del 75 % de los casos de malaria son detectados en la red de microscopía existente en las áreas rurales de los municipios con alta transmisión de la enfermedad; 15 a 20% se realiza en las ESES municipales y 5 al 10% en instituciones de mayor complejidad.

Unidad de diagnostico primario (redes de microscopía)
Debido al predominio rural en la transmisión de la malaria y la dispersión de las localidades en las zonas endémicas, gran parte de la atención de los pacientes se realiza de forma extrahospitalaria en unidades fijas o móviles, para garantizar un inicio oportuno del tratamiento. Donde no es posible la atención por médico y bacteriólogo, los puestos de diagnostico de malaria o unidades primarias de diagnóstico deben contar con un agente primario responsable del diagnóstico, bien equipado y debidamente capacitado y certificado. El Ministerio de la Protección Social, con el Servicio Nacional de Aprendizaje (SENA), adelanta un proceso para titulación y certificación de dicho recurso humano según normas de competencia laboral que garanticen el cumplimiento de los requisitos exigidos para esta actividad. Es función de **IPS** y **entidades territoriales** conocer y adoptar tales disposiciones para garantizar la idoneidad de este recurso humano.

Todas las localidades donde hay transmisión de malaria deben tener acceso en poco tiempo a una unidad de salud donde se disponga de diagnóstico y tratamiento de malaria de forma inmediata. El objetivo es que las personas puedan iniciar el tratamiento dentro de los primeros dias del inicio de los síntomas. Esto es determinante para lograr una rápida resolución del cuadro, evitar complicaciones e impactar la transmisión. Por lo tanto las **Secretarias de Salud** en los municipios y departamentos deben tener como principal preocupación en el control de la malaria,

gestionar con los diferentes actores las acciones necesarias para que toda la población en riesgo tenga acceso al diagnóstico.

Para garantizar que la red de atención sea suficiente para proporcionar acceso precoz al tratamiento a toda la población, es necesario que, a nivel municipal los diferentes actores (IPS responsables por la prestación, aseguradoras y autoridades municipales) realicen periódicamente un ejercicio de análisis de la oferta de diagnóstico en virtud de los cambios en la dinámica de la transmisión en las localidades endémicas. La identificación de localidades con importante carga de enfermedad, sin acceso al diagnóstico, debe llevar ajustes en la Red, con nuevos microscopistas, microscopistas móviles o agentes de salud con pruebas rápidas de diagnóstico. El financiamiento de estas acciones es obligación de las aseguradoras. Coordinar y monitorear la cobertura , oportunidad y calidad de este servicio es, entre todas las acciones para el control de la malaria, la principal tarea de los entes territoriales.

]

Detección precoz de casos

Para tener impacto en la prevención de muertes, complicaciones por malaria y en la reducción de la transmisión, se requiere que los servicios de salud incorporen acciones de búsqueda y detección precoz de casos. Es por lo tanto, función de los prestadores de servicios organizar estas acciones y es tarea de las instancias de epidemiología de las entidades territoriales monitorear el cubrimiento de la población en riesgo con estas medidas y apoyar en la priorización de localidades. Clásicamente, los programas de malaria manejan dos indicadores relacionados con la intensidad de la gestión en detección de casos. El primero, el índice de láminas positivas se refiere a la proporrción de láminas positivas entre el total de examinadas y en segundo lugar, el índice de sangre examinada se refiere a la proporción de diagnósticos entre la población en riesgo. En Colombia en los últimos 20 años se manejan indices de láminas positivas muy elevados (aproximadamente 20%), si se compara con el resto de países de las Américas. La proporción de positivos ha aumentado notablemente desde los años 60 y el número de láminas examinadas práctiamente no ha variado desde esa época, cuando la población en riesgo, en números absolutos era notablemente inferior.

La detección precoz de casos se puede lograr mediante el desarrollo de las siguientes acciones:

- **Estimular la demanda de atención**, difundir información sobre localización, acceso, horarios de atención y el carácter gratuito de los servicios.

- Realizar **acciones de búsqueda activa de casos**. Con base en la información de origen de casos y lugar de residencia y de la investigación de casos orientar acciones de búsqueda activa de casos probables de malaria para diagnóstico parasitológico. Las acciones de búsqueda de casos pueden resultar poco productivas e implicar un desgaste operacional innecesario si no se basan en un análisis cuidadoso de la información reciente.
- Sospecha de malaria y realización de gota gruesa en todos los casos febriles en las zonas de alto riesgo. La estrategia AIEPI consituye en este sentido un elemento esencial para el diagnóstico precoz de la malaria en menores de 5 años. En Colombia la malaria está incluida como uno de los eventos a descartar en el componente de fiebre e incorpora las recomendaciones de esta Guía.
- Toma y lectura de **gota gruesa, como rutina en las consultas de atención prenatal** en embarazadas en municipios de alto riesgo.

Gestión de calidad de la gota gruesa

Los Laboratorios Departamentales de Salud Pública, tienen como función principal, con relación al control de la malaria, coordinar las acciones necesarias en los Departamenos para que el diagnóstico de la malaria se haga dentro de los estándares necesarios de calidad (Anexo 0) . La gestión de calidad del diagnóstico incluye cinco aspectos principales i) la certificación y evaluación de competencias, ii) el monitoreo del desempeño y iii) la supervisión directa en campo, iv) la evaluación externa y v) el control interno, Se entiende por **competencia** la capacidad del microscopista por identificar la infección por *Plasmodium*, la especie, las fomas parasitarias y la densidad, en condiciones ideales de lectura y preparación de láminas. La competencia se desarrolla mediante capacitación y práctica. Los LDSP deben coordinar a nivel del departamento la capacitación y evaluación de la competencia de todas las personas que realicen microscopia de malaria. Para esto el Instituto Nacional de Salud (INS), siguiendo estándares internacionales, recomendados por la OMS, establece los criterios para la selección de microscopistas y los requisítos mínimos que deben cumplir los cursos de capacitación. El Servicio Nacional de Aprendizaje (SENA), en coordinación con el Ministerio de la Protección Social y el INS, adelanta un proceso para certificar y profesionalizar la práctica de la microscopía en el país. Las Normas de Competencia Laboral del SENA establecen los criterios de desempeño, contenidos de conocimiento y criterios de evaluación con que deben cumplir las personas para certificarse como técnicos para apoyo a las acciones de diagnóstico y tratamiento de la malaria.

El **desempeño**, consiste en la capacidad del microscopista de diagnosticar debidamente la infección con la correcta identificación de la especie, las formas parasitarias y la parasitemia, en las condicones normales de atención. El desempeño está entonces determinado en gran parte por la **competencia**, pero también por los condicones de la atención, como la condición del microscopio, la carga del trabajo, los reactivos y colorantes, entre otros. El desempeño clásicamente ha sido monitoreado mediante la revisión de un porcentaje de las láminas. Es Colombia es una actividad realizada por los Laboratorios Departamentales de Salud Pública y coordinada por el Instituto Nacional de Salud. En los últimos años la OMS ha presentado recomendaciones para rediseñar estos sistemas de revisión de láminas para hacerlos más eficientes y objetivos. Se mencionan los aspectos a considerar en la adecuación de la metodologia para la revisón de láminas:

- La segunda lectura por parte de los supervisores debe ser ciega
- Limitar el número de láminas a ser revisadas para no sobrecargar a los LDSP, permitiéndoles cumplir con otras funciones de la gesión de calidad (supervision directa, evaluacion de competencias)
- Hacer el sistema más sensible focalizándose en la láminas con mayor posibilidad de discordancia que son la láminas de baja parasitemia y láminas negativas

Adquisición, distribución y uso de las pruebas rápidas de diagnóstico

Situaciones para la implementación del uso de pruebas rápidas

En realidad la selección de las pruebas rápidas como método diagnóstico en una situación en particular, es producto de un análisis sobre las ventajas y desventajas con respecto a la microscopía. En este sentido se pueden señalar algunas situaciones donde la PDR resultan ser una alternativa muy útil para los servicios:

- Diagnóstico durante epidemias o brotes, donde es necesario llegar con equipos móviles a localidades donde no hay puestos de diagnóstico e iniciar tratamiento inmediatamente para interrumpir la transmisión en el brote
- Necesidad de implantar diagnóstico permanente en localidades endémicas en zonas dispersas donde no es viable capacitar adecuadamente a microscopistas o garantizar el funcionamiento del sistema de control de calidad de la Red

Selección de las pruebas

Hoy en día hay una amplia oferta de pruebas rápidas en el mercado. La selección de las pruebas debe contemplar criterios relacionados las epecies de parásitos que están en capacidad de detectar, características de los estuches y empaques, las condiciones en que serán usadas, el tipo de usuarios y el cumplimento de estándares de calidad. La OMS ha iniciado un programa de precalificación de productos y a partir de 2009 ha comenzado a difundir información sobre el cumplimiento de estándares de calidad por parte de productos disponbiles en el mercado [28]. La institución que realice procesos de adquisiciones de este insumo en Colombia, además de cumplir las regulaciones nacionales sobre este tipo de productos, deberá asegurarse de estar adquiriendo un producto que cumpla con dichos estándares inernacionales.

En Colombia, dada la presencia malaria por *P. falciparum* y *P. vivax* en todas las regiones endémicas y las facilidades de moviento de poblaciones a lo largo del país, todas la pruebas rápidas que se adquieran para diagnóstico deben tener la capacidad de diferenciar infecciones por estas dos especies. Las características de los estuches y las tiras son fundamentales para el desempeño en campo, sobre todo en situaciones de brigadas extramurales o atención de brotes donde hay que realizar varias pruebas de forma simultánea.

Adquisición y control de calidad de lotes

Una vez seleccionada la mejora alternativa, el proceso de adquisiión debe contemplar muy bien los tiempos de validez, las condicions de transporte y la realización de un control de calidad de lotes antes de la aceptación final del producto. Incluso tratándose de productos precalificados el control de lotes es necesario debido a las variaciones inter lotes en el proceso de fabricación. En Colombia el control de lotes debe realizarse según metodología estandarizada para este fin por el Instituto Nacional de Salud.

Distribución y almacenamineto

En la distribución y almacenamiento de las pruebas rápidas es fudamental el manejo de los aspectos relacionados con las condiciones de temperatura y humedad requeridas por el fabricante y el adecuado manejo de inventarios y stocks para evitar el desperdicio y lograr el uso más racional posible de este insumo. Recientemente la OMS ha desarrollado recomendaciones técnias para estos aspectos de la gestión de las pruebas rápidas a nivel local (hospitales, puestos de salud) y en el nivel inetermedio

de los servicios de salud [28], que en Colombia corresponde a los Departamentos y Distritos. Las Instituciones Prestadoras de Servicios , Secretarias Municipales y Departamentales de Salud deben asumir medidas para garantizar el manejo responsable de este insumo.

Uso y desempeño de las pruebas en campo

Los prestadores de servicios y las entidades territoriales que hagan uso de las prubas rápidas en sus aréas endémicas de influencia, deben garantizar una serie de acciones para que se haga un uso adecuado de las pruebas en las unidadaes de salud. Además de organizar acciones de capacitación y supervisión directa sobre la técnica de realización de la prueba y conservación de los elementos, debe promoverse el seguimiento de un algoritmo y el cumplimiento de las definiciones de caso , de forma que se haga el uso más racional posible del insumo. La limitación de existencias impuesta por el costo y por el tiempo de validez, hace con que tenga que existir más racionalidad en el uso de los kits, que lo que normalmente ocurre con la realiización de la gota gruesa. Casos febriles negativos en la prueba rápida (posiblemente más del 80% de los examinados) pueden ser reexaminados pero siguiendo un algoritmo y definiciones de caso que lleven a un uso más racional de los tests. De igual forma, es fundamental establecer conductas para el diagnóstico diferencial y conductas de manejo de casos negativos.

Los Laboratorios Departamentales de Salud Pública, en los departaementos donde haya un uso intensivo de las pruebas rápidas, deben establecer un monitoreo del desempeño de la prueba (sensibilidad y especificidad) en condiciones de campo, en localidades seleccionadas como centinelas, donde se adopte un protocolo a ser establecido por el Instituto Nacional de Salud, para correlacionar el desempeño de la pruebas con los resultados de una gota gruesa tomada de forma simultánea en el momento de atención del caso.

Acceso gratuito y universal al tratamiento etiológico de la malaria

Distribución de antimaláricos

Una vez realizado el diagnóstico y definida la situación clínica debe instaurarse el tratamiento parasitológico. El tratamiento etiológico con antimaláricos en Colombia es gratuito, universal y el MPS lo adquiere y distribuye a los entes territoriales los cuales deben garantizar su disponibilidad en los sitios de atención: El paciente accede a través de las IPS y de los puestos de diagnóstico de malaria.

El mantenimiento de un stock permanente de todos los antimaláricos debe ser prioridad entre las acciones de los entes

territoriales, aseguradoras e IPS en zonas endémicas de malaria. Los siguientes aspectos del suministro de medicamentos deben ser cumplidos sin deficiencias por las secretarías departamentales de salud con el fin de garantizar la existencia permanente de antimaláricos en todos los municipios donde haya atención de malaria: i) cálculo de necesidades, ii) solicitud oportuna al MPS, iii) almacenamiento adecuado iv) manejo adecuado de inventarios v) distribución oportuna a los municipios e IPS y vi) monitoreo sistemático del desabastecimiento y condiciones de uso en los puestos de atención. Deficiencias en estos aspectos se traducen en desabastecimiento en los puestos de atención y son una falla crítica del Programa. Las IPS responsables por la atención a comunidades en las zonas endémicas, con puestos de atención extramurales a su cargo deben cumplir a rigor con los mismos elementos de la cadena de suministro con relación a sus unidades de atención o microscopistas móviles a su cargo.

Las siguientes son deficiencias criticas que pueden ocurrir con relación a la disponibilidad de antimaláricos en puestos de atención de malaria:

- Desabastecimiento de uno o más antimaláricos de primera línea
- En medicamentos pre-empacados ausencia de blisters de algunos grupos de edad
- Existencias de antimaláricos vencidos
- Ausencia de registros de kardex o inventarios
- Diferencias entre los inventarios y las existencias físicas

Los puestos de atención de malaria deben ser visitados periódicamente, por lo menos una vez cada trimestre y a nivel departamental debe adoptarse una metodología para sistematizar esta supervisión periódica sobre la calidad de la atención (Anexo 5). Acciones sistemáticas y regulares de supervisión deben llevar a detectar y corregir a tiempo deficiencias del suministro que pueden costar la vida de pacientes y limitar los esfuezos del control.

Adecuada dipensación, prescripción y uso de los antimaláricos

Además de la susceptibilidad de los parásitos a los antimaláricos, la efectividad curativa en el tratamiento antimalárico depende entre otros factores en gran parte de la adecuada precripción, dispensación y de la adherencia de los pacientes al esquema terapéutico. A su vez, las mismas condiciones de prescripción y dispensación, determinan la adherencia. La calidad de la atención, con el seguimiento cuidadoso de las mejores prácticas de dispensación es un aspecto esencial en la gestión de entidades territoriales e IPS en el manejo de la malaria.

El tratamiento de la malaria por *P. vivax*, incluye la toma durante 14 días de comprimidos de primaquina, es el esquema indicado para eliminar las formas de hipnozoitos en el hígado. El incumplimiento del esquema por mala adherencia expone a los parásitos a una dosis insuficiente y posiblemente al surgimiento de recaídas unos meses después. Deficiencias en la prescripción o adherencia con el uso de ACT, puede llevar a la exposición a dosis subóptimas a los derivados de artemisinina con falla terapéutica en los casos de *P. falciparum*.

Las IPS y secretarias de salud , deben por lo tanto adelantar acciones para garantizar que la atención se haga siguiendo los requerimientos de prescripción y dispensación establecidos por el MPS en esta guía y de conformidad con las formulaciones que se adquieran para la administración de los esquemas aquí incluídos.

Los procesos de prescripción, distribución y dispensación de medicamentos antimaláricos debe cumplir con lo establecido en el capitulo IV y V del decreto 2330 de 2009, por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.

Con respecto a la atención de pacientes en la red de puestos de diagnóstico de malaria, el microscopista entregará los medicamentos antimaláricos a los pacientes diagnosticados siguiendo las indicaciones de las tablas de dosificación por edad y peso establecidas en esta guía. A nivel de las instituciones de prestación de servicios de salud oficiales o privadas, toda prescripción de medicamentos antimaláricos que se realice en una IPS o ESE debe realizarse por escrito, previa evaluación del paciente y registro de sus condiciones y diagnóstico en la historia clínica, utilizando el nombre genérico del medicamento según la Denominación Común Internacional (D.C.I).

La prescripción debe cumplir con los siguientes requisitos: solo debe realizarse por parte de personal de salud debidamente autorizado acorde a su competencia; debe ser en letra clara, legible, con las indicaciones necesarias para su administración; no deberá contener enmendaduras o tachaduras, siglas, claves, signos secretos, abreviaturas o símbolos químicos, con excepción de las abreviaturas aprobadas por el Comité de Farmacia y Terapéutica de la Institución; debe permitir la confrontación entre el medicamento prescrito y el dispensado que describa: lugar y fecha de prescripción, nombre del paciente y documento de identificación, numero de historia clínica, tipo de usuario, nombre del medicamento expresado en la Denominación Común Internacional (D.C.I), concentración y forma farmacéutica, vía de administración, dosis y frecuencia de administración, periodo de

duración del tratamiento, cantidad total de unidades farmacéuticas requeridas para el tratamiento de la malaria, en números y letras, indicaciones que a su juicio considere el prescripción, vigencia de la prescripción, y el nombre y la firma del prescriptor con su respectivo numero de registro profesional.

El seguimiento adecuado de las prácticas de dispensación y manejo de antiamalaricos en los puestos de atención de malaria debe ser objeto de la supervisión periódica que la IPS o entidades territoriales hagan sobre la Red. El instrumento que se presenta en Anexo 0, para sistematizar la supevisión de la atención incluye aspectos esenciales relacionados con la dispensación y manejo de los medicamentos.

Responsabilidades en el sistema con respecto al manejo de la malaria en el embarazo

El caso de malaria en la mujer embarazada requiere de una atención especial por parte del sistema de salud. La detección precoz de la infección en la embarazada es crucial para evitar compliciones y posibles daños al producto de la gestación. En los municipios endémicos de malaria, debe se incorporada en los protocolos del control prenatal la realización de rutina de la gota gruesa, así la mujer no presente sintomatología de malaria. Las Instituciones Prestadoras de Servicios deben por lo tanto incorporar este exámen en todas las consultas de acompañamiento del embarazo.

Por otra parte, la atención del episodio de malaria puede ser el primer contacto de la embarazada con el sistema, especialmente en zonas dispersas y en comunidades con pobre cobertura por el sistema de salud. En tales casos, el episodio de malaria es la oportunidad de ingresar a la paciente al programa de atención prenatal y seguir cuidadosamente en adelante la evolución del embarazo y la resoliución de la infección. Desafortunadamente, en Colombia la situación de embarazo de la mujer no se está registrando debidamente duante la atención de la malaria. La información del SIVIGILA en el año 2008, revela que solamente 2% de los casos de malaria que se notificaron en mujeres en edad fértil, fueron de mujeres embarazadas; una cifra mucho menor a la proporción de embarazadas entre las mujeres en edad fértil en el país (4.2% en la ENDS 2005) y a tasa de fecundidad general expresada en nacidos vivos/100 mujeres (8.3 en ENDS 2005). Este aparente subregistro de la condición de embarazo en el momento de la atención, hace pensar en que dichas paciente tampoco recibieron el manejo indicado del episodio de malaria para su condición de embarazo.

En este sentido, una primera acción a tomar por parte de los

prestadores de servicios en las zonas endémicas es, por una parte, mejorar la detección precoz y seguimiento de la malaria durante el control prenatal, y tomar medidas para que durante la atención de la malaria se detecten y se atiendan debidamente las mujeres embarazadas. Una vez identificado el caso, la malaria requiere un manejo especial, de acuerdo a lo recomendado en esta Guía. Dicho seguimiento debe ser garantizado por los prestadores.

La imposibilidad de administrar primaquina durante el embarazo deja expuesta a la embarazada a las recidibas. La adopción del esquema de cloroquina semanal (4.8) y el seguimiento con controles de gota gruesa de rutina durante el resto del control prenatal son medidas fundamentales para evitar complicaciones y posibles daños al producto del embarazo.

Las entidades territoriales, por su parte en los territorios maláricos, deben garantizar el suministro de los medicamentos de segunda línea para malaria por *P. falciparum*, que son la primer opción en el primer trimestre del embarazo y monitorear la adecudada detección y atención de este evento. La inclusión de la variable embarazo en el SIVIGILA individual, permite ahora a las entidades territoriales monitorear cuidadosamente este parámetro y buscar un mejor abordaje de este tema en el marco de la atención prenatal.

Responsabilidades en el manejo de la malaria complicada

La malaria complicada y las muertes por malaria son en esencia un evento potencialmente evitable y particularmente doloroso cuando ocurren en niños o adultos sanos y su ocurrencia consituye un evento de importancia en salud púlbica que denota una falla en algún punto del sistema. En un estudio realizado en el 2003 en municipios endémicos de malaria en Colombia[21]**¡Error! Marcador no definido.** se evidenció que el suministro incorrecto de antimaláricos por el personal de salud, la automedicación y demora para consultar eran aspectos relacionados con la ocurrencia de malaria complicada en nuestro medio.

Siendo claro que las acciones de mayor impacto consisten en evitar la ocurrencia de casos complicados, mediante una oferta de servicios que permita el acceso oportuno a diagnóstico y tratamiento, el manejo adecuado de los casos complicados, una vez ocurren, puede reducir la mortalida por esta forma de malaria de un 100 a 10-15%.

Por esto la importancia de establecer adecuadamente las responsabilidades de los actores del sistema de salud en

Colombia con relación a la atenición adecuada de la malaria complicada

Ministerio de la Protección Social

- Adquirir el tratamiento etiológico indicado para esta forma clínica y distribuirlo oportunamente a las entidades territoriales.
- Establecer con los Departamentos politica de distribución, manejo de stocks y uso de medicamentos para malaria complicada (artesunato iv, artesunato rectal, quinina IV)
- Desarrollar y difundir las recomendaciones y actualizaciones sobre manejo y terapéutica de acuerdo a los estandares internacionales.
- Coordinar una política de desarrollo de recurso humano en salud que responda a las necesidades de atencion de la malaria en zonas dispersas
- Vigilancia de la ocurrencia de la malaria complicada y la mortalidad por malaria en el país, promover investigaciones de caso y correctivos de forma oportuna
- Asistencia técnica a entidades territoriales
- Gestionar ante las instancias correspondientes la vigilancia sobre la actuación y deficiencias de otros actores del sistema frente a la atencón de la malaria

Secretarias Departamentales y Municipales de Salud

- Garantizar la existencia de stocks adecuados de los medicamentos (artesunato amp, quinina amp y supositorios de artesunato) en todos las cabeceras municipales de las zonas endémicas y en todas la unidades de salud donde pueda ser iniciada terapia IV
- Establecer mecanismos efectivos para el suministro inmediato de estos antimalárico a cualquier hospital donde pueda llegar un caso de malaria complicada en su territorio.
- Garantizar la existencia de supositorios de artesunato en puestos de atención en zonas dispersas con acceso dificil a unidades de salud
- Desarrollar planes de capacitación en uso, manejo, almacenamiento de artesunato rectal para zonas dispersas
- Difusión de guias de manejo establecidas por el nivel nacional.
- Vigilancia de la cobertura, idoneidad de instalaciones y calidad de los servicios por parte de las IPS
- La capacitación del cuerpo médico y enfermería en el manejo de la malaria complicada es tarea de las IPS, aseguradoras y de las entidades territoriales. Los medicos en ejercicio del sevicio social obligatorio deben ser debidamente entrenados en las zonas endémicas. Las entidades territoriales deben tener planes anuales de capacitación de las complicaciones por malaria y los profesionales de planta deben ser periódicamente actualizados.

Empresas Promotoras de Salud y Aseguradoras del Régimen Subsidiado

Garantizar el acceso de su población asegurada a IPS que cumplan con los estándares adecuados para la atención de complicaciones por malaria.

Empresas Sociales del Estado e Instituciones prestadoras de Servicios de Salud privadas de mayor complejidad

- Prestar la atención ambulatoria a los casos de malaria no complicada, abordar los casos negativos según diagnóstico diferencial, atención y seguimiento de todos los casos de malaria en embarazadas
- Atención de la malaria complicada y otros casos remitidos del nivel primario. Las IPS en las regiones maláricas deben disponer de los equipos y cuidados necesarios para el manejo de la malaria grave y deben registrar y notificar los casos de malaria complicada por medio del SIVIGILA. De igual forma es esencial que las IPS hagan un cuidadoso manejo de inventarios y solicitudes opotunas de medicamentos para malaria grave a los niveles superiores de la red de atención y desarrollen actividades de capacitación del cuerpo médico y enfermería.
- Remitir a instituciones de mayor complejidad, aquellos casos complicados que requieran una atención mas especializada: Todos los casos de malaria complicada en embarazadas, menores de cinco años y pacientes de tercera edad; casos con compromiso del estado general, pacientes con complicación renal; hemoglobinuria malárica; malaria álgida; compromiso pulmonar, compromiso hepático; trastornos hemorrágicos y CID. Garantizar mecanismos efectivos de referencia.
- Realización de autopsia de las muertes intrahospitalarias producidas por malaria complicada: Se debe realizar la autopsia en los casos de muertes hospitalarias por malaria cuando se cumpla con la definición de caso probable de malaria complicada y no fue posible realizar el diagnóstico ante mortem, con el objetivo de contribuir a establecer la causa de muerte. Aquellos casos con confirmación parasitológica de la enfermedad donde es necesario documentar la complicación, particularmente en situaciones de pobre respuesta terapéutica, historia clínica que no aporta información suficiente para determinar alguna complicación y ante la sospecha de otras condiciones clínicas que pueden influir en el desenlace fatal. Se recomienda la realización de la autopsia clínica completa que incluya examen externo e interno y el estudio histopatológicos de los órganos (Autopsia clínica, capítulo V, decreto 786 de 1990).

La ocurrencia de muertes por malaria debido a la ausencia de medicamentos es un hecho inaceptable y una deficiencia gravísima en la gestión.

Funciones relacionadas con la notificación e investigación de casos

El protocolo de vigilancia epidemiológica de la malaria[11] ,establece las disposiciones a seguir a nivel nacional sobre la notificación e investigación de casos y muertes por malaria. A continuación se destacan aspectos esenciales de la función de los distintos actores para la implementación del SIVIGILA

Intituciones Prestadoras de Servicios

- Registrar los puestos de diagnóstico de malaria como las Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD)
- Adoptar la ficha de notificación de casos (malaria no complicada y malaria complicada)
- Capacitar recurso humano en el diligenciamiento de la ficha
- Enviar las fichas a las cabeceras municipales / oficinas departamentales de epidemiología según establecido a nivel departamental
- Analisis de información en bases de datos
- Retroalimentación a UPGD y microscopistas
- Formular mejoras en la oferta y calidad de la atención con base en el análisis de las información del SIVIGILA.

Secretarias municipales de salud

- Registrar las UPGD's en el municipio
- Gestionar con las IPS la adopción de la ficha del SIVIGILA
- Monitorear la notificación
- Recepción de fichas y alimentación del sistema
- Envío de bases de datos al nivel departamental
- Analisis de bases de datos

Departamentos

- Orientar el registro de UPGD's
- Gestionar con municipios e IPS la adopción de la ficha del SIVIGILA
- Capacitar municipios y UPGD en la implementación del sistema
- Recepción y consolidación de bases de datos de municipios e IPS
- Envío de bases de datos al nivel nacional
- Análisis de bases de datos y retroalimentación a municipios e IPS.

Aspectos críticos de la notificación de casos de malaria

Algunos aspectos de la notificación de casos de malaria deben ser

cuidadosamente observados por ser motivo frecuente de errores que afectan la toma de decisiones en la atención y control de la enfermedad:

- Registro adecuado de la localidad probable de infección mediante adecuada anamnesis (esencial para identificar vacíos en la oferta de diagnostico y orientar la búsqueda activa)
- Codificación de localidades y estratificación de localidades en focos o conglomerados
- Registro adecuado de la fecha de inicio de los síntomas (esencial para monitorear el tiempo de acceso a los servicios)
- Registro de la fecha de ultimo episodio de malaria tratado (esencial para identificar casos repetidores por diferentes causas)

Responsabilidades de los distintos actores del sistema frente a la vigilancia de la resistencia a los antimaláricos

Las acciones de vigilancia de la resistencia a los antimaláricos por los diferentes actores del sistema, deben obedecer a una Estrategia de Vigilancia, que integre las distintas herramientas disponibles para el monitoreo clínico, epidemiológico y parasitológico de este evento:

Ministerio de la Protección Social

- Diseñar y coordinar la ejecución de una estrategia nacional para la vigilancia de la resistencia a los antimaláricos
- Identificar las áreas para estudios de eficacia terapéutica y convocar a los distintos actores en un plan nacional que responda a las necesidades de salud pública
- Planear, financiar y ejecutar un plan de estudios de eficacia y vigilancia in vitro en las áreas seleccionadas que posibilite el monitoreo de este evento a largo plazo (estudios TET cada dos años y pruebas in vitro cada año)
- Garantizar mecanismos de supervisión externa y control de calidad de todo el proceso de la realización de estudios.
- Convocar grupos de expertos para revisar los esquemas terapéuticos y política de antimaláricos con base en los hallazgos de la vigilancia

Instituto Nacional de Salud e instituciones académicas y de investigación

- Desarrollar los elementos técnicos de la estrategia de vigilancia y garantizar el rigor técnico y epidemiológico en la ejecución de los estudios
- Supervisión externa de estudios TET
- Capacitación de IPS y Secretarias Departamentales para el Seguimiento Sistemático de Casos en una red de sitios centinelas
- Ejecución de acividades de monitoreo de susceptibilidad in vitro

en sitios centinelas

Secretarias Departamentales de Salud

- En departamentos con áreas seleccionads para estudios TET o para la red de sitios centinelas de Seguimiento Sistemático de Casos, deben participar con el MPS, INS , las Insitituciones Académicas involucradas y la IPS local en la coordinacion para la ejecución de los estudios y el seguimiento de casos
- Complementar el financiamiento del nivel nacional con contrapartida en recurso humano, transporte, facilidades logísticas, etc para la ejecución de la vigilancia, de acuerdo a lo dispuesto en el Plan bianual para la ejecución de la Estrategia de Vigilancia.

Instituciones Prestadoras de Servicios

- En una red de sitios centinelas seleccionados de municipios de alto riesgo, garantizar las condiciones para la ejecución de un protocolo de seguimiento sistemático de casos de acuerdo a metodología establecida por la estrategia nacional de vigilancia de la resistencia.
- En todos los puestos de atención de malaria garantizar el seguimiento adecuado de pacientes y la notificación. Se debe instruir a los pacientes para que vuelvan en cualquier momento si su enfermedad no esta mejorando, si se esta agravando o si aparecen nuevos síntomas. En la red de atención de cada municipio, los fracasos del tratamiento detectados mediante el seguimiento corriente se pueden registrar en las fichas individuales del SIVIGILA como retratamientos y el monitoreo de este parámetro puede proporcionar señales anticipadas de problemas de eficacia del tratamiento, lo cual puede desencadenar la realización de estudios de eficacia in vivo o *in vitro*.

La Estrategia Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antiamaláricos, debe entonces integrar los siguientes elementos:

- Estudios de eficacia terapéutica en sitios centinelas (cada 2- 3 años)
- Seguimiento sistemático de casos en sitios centinelas (permanente)
- Seguimiento regular y notificación de casos
- Monitoreo de variaciones temporales en la IC 50 de los medicamentos (in vitro) en sitios centinelas

Los parámetros a ser monitoreados son:

- Proporción de casos tratados con seguimiento.
- Proporción de casos que responden adecuadamente al tratamiento.

- Proporción de casos con parasitemia los dias 2 y 3
- Variaciones temporales en los valores de IC50 de los medicamentos