

Tratamiento de la malaria en Colombia

Julio C. Padilla Rodríguez¹

Nota del Editor. El Ministerio de Salud, a través del Programa de Riesgos Biológicos de la Subdirección de Ambiente y Salud, ha establecido recientemente las normas de diagnóstico y tratamiento de malaria contenidas en el documento "DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MALARIA EN COLOMBIA. Documento de apoyo al PLAN NACIONAL DE CONTINGENCIA DE LA MALARIA": La elaboración de este documento estuvo a cargo, además del doctor Julio C. Padilla, de los doctores Hernando Cárdenas (Consultor OPS/OMS), Marcos Restrepo (Instituto Colombiano de Medicina Tropical), Silvia Blair (Universidad de Antioquia), Rubén Santiago Nichols (Instituto Nacional de Salud), Roberto Amador (Instituto de Inmunología), Gloria Palma (Universidad del Valle), Luis E. Giraldo (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas -CIDEIM), y Carlos Espina I (Preventio Ltda.). *INFECTIO* considera de primordial importancia la divulgación de este material, por considerar la malaria como uno de los más graves problemas de salud pública del país.

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por protozoarios del género *Plasmodium*. Los parásitos son transmitidos por la picadura de una hembra anofelina infectada a un huésped humano susceptible. Las cuatro especies de *Plasmodium* causantes de paludismo en humanos son: *P. vivax* (malaria por vivax, terciana benigna, malaria terciana), *P. falciparum* (malaria falciparum, terciana maligna, malaria perniciosa), *P. malariae* (malaria cuartana) y *P. ovale* (malaria oval).

Las manifestaciones clínicas de la malaria dependen de la especie del parásito que esté afectando a la persona, el número de estos y el estado inmunitario del huésped. En general, las diferentes formas de paludismo pueden parecerse respecto a sus síntomas en fase aguda que consisten en fiebre en espiga o intermitentes, escalofríos y sudoración profusa. Los ataques agudos pueden reincidir después de períodos asintomáticos; en la forma ter-

ciana existe tendencia a la cronicidad, caracterizadas por períodos de latencia con recaídas (1, 2, 3).

El ciclo de vida de las especies que atacan al hombre consiste en dos fases: una fase exógena, sexual o esporogonia que se desarrolla en la hembra anofelina, y una fase asexual o esquizogonia con multiplicación en el hombre. (4, 5).

La fase asexual en el hombre tiene dos partes, la esquizogonia pre-eritrocítica o fase tisular que tiene lugar en los hepatocitos, y la esquizogonia en los glóbulos rojos o esquizogonia eritrocítica o fase eritrocítica. Cada una de estas etapas tiene una gran importancia terapéutica, dado que el parásito en su ciclo vital tiene características metabólicas propias que hacen variar el tratamiento (6, 7, 8).

La malaria representa una amenaza para cerca de 2.200 millones de personas en el mundo. Solamente unos 550 millones de personas corren el riesgo de enfermar o morir por esta causa; se estima que se producen anualmente entre 250 a 450 millones de casos sintomáticos de la enfermedad y más de un millón de muertes (9, 10).

1. Médico epidemiólogo MHP, Coordinador Programa de Riesgos Biológicos, Subdirección de Ambiente y Salud, Ministerio de Salud. Santafé de Bogotá, D.C. sambysal@bogota.minsalud.gov.co

En las Américas, en los últimos 10 años el total de casos registrados se mantiene alrededor de un millón por año. Se calcula en 452 millones la población americana que habita regiones con transmisión activa de malaria. De estos, 218 millones (48,2%) habitan en zonas con algún riesgo de transmisión. Ochenta y siete millones de personas habitan en zonas expuestas a algún riesgo moderado y alto de transmisión, con IPA entre 0,96 a 343 por mil; representando un IPA global de 12,5 por mil habitantes (11, 12).

En Colombia, la malaria se constituye en la enfermedad tropical transmitida por vectores de mayor importancia como problema de salud pública. Su comportamiento en los últimos cuarenta años presenta una tendencia ascendente, con patrones endemo-epidémicos y ciclicidad paraquinquenal. Ocurren anualmente en promedio entre 130.000 a 150.000 casos de malaria, siendo el 75% por *P. vivax*, 24% *P. falciparum*, 0,5% *P. malariae* y 0,5% mixto. Recientemente se ha descrito la confirmación de un caso de *P. ovale*.

La región pacífica es el área de mayor riesgo de transmisión por *P. falciparum*, aportando el 60% del total de casos del país. Se registra una relación de 3 casos de *P. falciparum* por cada caso de *P. vivax*. Aproximadamente el 5% de los casos de *P. falciparum* presentan malaria complicada y se estima que mueren anualmente entre 3 a 5 mil personas por esta causa (13, 14, 15).

En la estrategia global de control de la malaria se plantean como objetivos prevenir la mortalidad y disminuir las complicaciones por malaria en la población afectada, lo cual solo se puede lograr mediante el diagnóstico temprano y el tratamiento pronto y correcto de la enfermedad acortando la duración de esta, previniendo la aparición de complicaciones y una gran mayoría de las defunciones causadas por la malaria. Las pautas de tratamiento deben estar acorde a las situaciones epidemiológicas específicas, tomando en consideración la clínica y el estado de susceptibilidad del parásito a los medicamentos antimaláricos utilizados (16, 17).

Sin embargo, el número limitado de medicamentos antimaláricos disponibles dificulta el tratamiento adecuado de esta enfermedad, y es inevitable la aparición de cierta resistencia a los fármacos que se usan para el tratamiento de la malaria no complicada en los países endémicos (18).

Entre los países con *P. falciparum* endémico, solo los de Centroamérica y el Caribe no han registrado resistencia a la cloroquina. Colombia fue uno de los primeros países donde se documentó la existencia de resistencia. Se han realizado numerosos trabajos al respecto y recientemente se han evidenciado fallos en la respuesta terapéutica a la cloroquina en la Costa Pacífica. Esto plantea graves problemas para la administración del tratamiento adecuado (19, 20, 21, 22, 23, 24).

La presente revisión sobre el tratamiento de la malaria en Colombia pretende divulgar los criterios diagnósticos y esquemas de tratamiento antimaláricos unificados que se vienen utilizando en las diferentes áreas endémicas del país, los cuales hacen parte de la política nacional de medicamentos antimaláricos.

Criterios para el diagnóstico de la malaria

El objetivo del diagnóstico de laboratorio es respaldar la atención clínica, diagnosticar los fracasos del tratamiento, y detectar la malaria no complicada en zonas de transmisión inestable o baja (25).

Considerando que en el 65% del territorio rural situado por debajo de 1.500 metros snm, existen áreas de transmisión activa de malaria, siempre es necesario incluir en el diagnóstico diferencial de fiebre a la malaria, teniendo en cuenta los siguientes criterios: historia de exposición en áreas endémicas de malaria en los últimos 15 a 30 días; cuadro clínico de escalofríos, fiebre y sudoración; presencia de uno o más síntomas acompañantes como cefalea, osteoartalgias, síntomas gastrointestinales, anemia y otros (26, 27).

Las muestras sanguíneas de gota gruesa teñida con Giemsa, con demostración parasitológica e identificación de especie, son la base para el diagnóstico microscópico de la malaria. Esto confirma un caso de paludismo (28, 29).

En zonas de alto riesgo, la fiebre es el síntoma más sensible para el diagnóstico probable de la enfermedad, después de excluir otras causas de fiebre (30, 31, 32).

En las zonas donde la malaria no es endémica, es indispensable considerar la posibilidad de malaria, independiente del cuadro clínico, si se determina que el paciente ha estado expuesto recientemente,

ha viajado a zonas maláricas o ha recibido transfusiones de sangre. En tal situación se debe realizar examen de gota gruesa para diagnosticar la enfermedad (33).

Las técnicas de concentración del parásito mediante centrifugación de muestras de sangre heparinizadas, la separación por gradientes de densidad, las técnicas de separación magnética selectiva, o la mejora de la visualización y detección mediante unión con colorantes fluorescentes (QBC), no han demostrado aun tener la aplicabilidad del examen microscópico óptico o gota gruesa (34, 35).

Se han ideado varios métodos para detectar parásitos sin usar microscopio, los cuales tienen sensibilidad similar para el diagnóstico de malaria. Consisten en la detección de las proteínas o los ácidos nucleicos derivados de los parásitos, por medio de un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para un antígeno del parásito, hibridación de DNA y amplificación del DNA del parásito con PCR (36).

Quimioterapia de la malaria

Los objetivos del tratamiento antimalárico deben responder a las diferentes situaciones epidemiológicas y operativas. De acuerdo con esto, el tratamiento eficaz consiste en obtener la curación clínica, o sea la eliminación de los signos y síntomas clínicos y la prevención de la recrudescencia; o la curación radical, es decir, curación clínica con la eliminación de los parásitos (37, 38, 39).

Las drogas antimaláricas pueden actuar en las diferentes etapas del ciclo biológico del parásito en el hombre. Los esquizonticidas tisulares, como la primaquina, actúan sobre las formas tisulares o hipnozoitos; los esquizonticidas sanguíneos (cloroquina, amodiaquina, quinina, halofantina y mefloquina) actúan sobre las formas eritrocíticas; los gametocitocidas, como la primaquina, actúan sobre las formas sexuales del parásito (40, 41, 42).

Se sabe que la cloroquina, quinina, amodiaquina, mefloquina y halofantina actúan contra el parásito por inhibición de la proteólisis de la hemoglobina en la vacuola alimentaria, bloqueando la actividad de la hemopolimerasa responsable de polimerizar el hem a pigmento palúdico. Además, la cloroquina frena el crecimiento del parásito por su capacidad de alcalinizar su vacuola alimenticia, inhibiendo la

aspártico y la cisteína proteasas intravesiculares que degradan la hemoglobina (43, 44).

En la definición de los diferentes esquemas se debe tener en cuenta los siguientes principios básicos para establecer el tratamiento de pacientes con malaria:

1. Identificación de la especie de *plasmodium*;
2. Fase del ciclo de vida del parásito;
3. Diferenciar entre malaria complicada y no complicada, lo cual requiere un examen clínico básico, evaluación de la tolerancia a la vía oral, tratamientos anteriores y medición de la densidad parasitaria.
4. Antecedentes de resistencia a medicamentos antimaláricos que se deben basar en la evidencia de estudios realizados o el conocimiento de fracasos terapéuticos;
5. Nivel de atención donde se diagnostica el caso: todos los casos de malaria no complicada deben ser tratados en el nivel primario, y los casos de malaria complicada deben ser manejados en un nivel de mayor complejidad.

En la Figura 1, se describen los pasos a seguir en el tratamiento de acuerdo a las consideraciones anteriores. Los esquemas terapéuticos normados responden a las siguientes situaciones:

Tratamiento de la malaria no complicada

Los casos de malaria no complicada son aquellos que no presentan mal estado general, toleran la vía oral y no presentan evidencia de complicaciones. Estos pueden ser producidos por *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*.

+ Tratamiento de malaria por *P. falciparum* no complicada

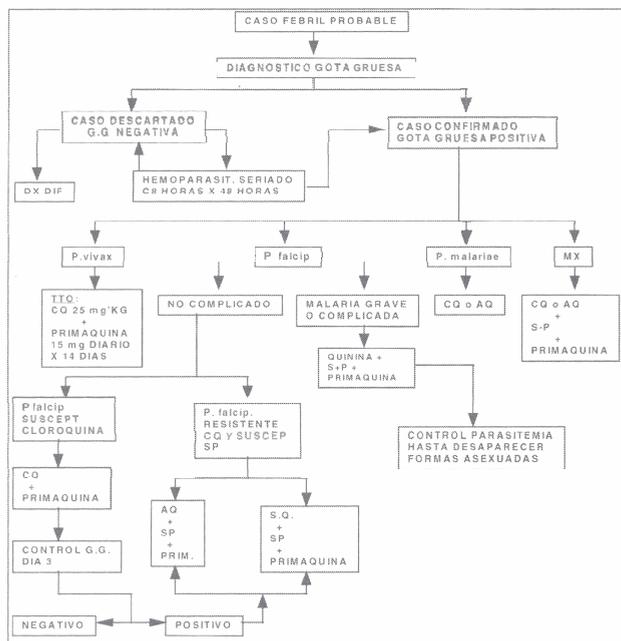
El tratamiento recomendado para la infección malárica por *P. falciparum* en Colombia se indica en el Esquema 1.

+ Tratamiento de la malaria por *P. vivax*

En el tratamiento de la infección por *P. vivax* debe usarse cloroquina como esquizonticida sanguíneo y la primaquina como esquizonticida tisular, siguiendo el Esquema 2. Idealmente debe darse en 14 días, pero nunca menos de 7 días. Es importante enfati-

FIGURA 1

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la malaria



zar la adherencia al tratamiento durante 14 días, a pesar de la mejoría clínica.

La primaquina es activa contra los hipnozoitos por lo cual su función primordial es evitar las recidivas de las infecciones por *P. vivax*. Tiene poca actividad como esquizotocida sanguíneo pero es activa contra los gametocitos. Cuando el esquema se cumple adecuadamente es muy baja la frecuencia de recaídas; sin embargo, estas pueden aparecer de 2 a 3 meses después del primer tratamiento.

◆ **Tratamiento de las recaídas por *P. vivax***

Ver Esquema 3.

◆ **Tratamiento de la malaria por *P. malariae***

En el Esquema 4, se indica el tratamiento para la infección malarica por *P. malariae*.

◆ **Tratamiento de la malaria mixta**

Se pueden presentar infecciones mixtas por diferentes asociaciones de los plasmodium entre sí. La más frecuente es la del *P. falciparum* y el *P. vivax*. Se

ESQUEMA 1

Tratamiento de malaria por *P. falciparum* no complicada

MEDICAMENTO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION ADULTOS	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION NIÑOS
Amodiaquina clorhidrato Tabletas 250 mg, contenido de base 150 mg	Dosis total: 25 mg/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
Sulfadoxina Pirimetamina Comprimidos de 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de Pirimetamina	Dosis total: 1.500 mg de Sulfadoxina y 75 mg de Pirimetamina, dosis única*	Dosis total: 25 mg/kg de Sulfadoxina y 1 mg/kg de Pirimetamina, dosis única
Primaquina** Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 45 mg dosis única	Dosis única: 0.6 mg/kg

* Se recomienda administrar la Sulfadoxina-pirimetamina junto con la primera dosis de Amodiaquina.

**Administrarla a partir del tercer día de iniciado el tratamiento.

ESQUEMA 2

Tratamiento de malaria por *P. vivax*

MEDICAMENTO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION ADULTOS	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION NIÑOS
Cloroquina Difosfato Tabletas 250 mg, contenido de base 150 mg	Dosis total. 25 mg/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	15 mg/día por 14 días	0.3 mg/kg/día durante 14 días

* No administrar en menores de 2 años ni en mujeres embarazadas

ESQUEMA 3Tratamiento de recaídas de infección por *P. vivax*

MEDICAMENTO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION
	ADULTOS	NIÑOS
Cloroquino Difosfato Tabletas 250 mg, contenido de base 150 mg	Dosis total: 25 mg/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 los 24 y 48 horas
Primaquino* Tabletas de 15 mg y 5 mg	30 mg/día por 14 días	0.3 mg/kg/día durante 14 días

ESQUEMA 4Tratamiento de los infecciones malarías por *P. malariae*

MEDICAMENTO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION
	ADULTOS	NIÑOS
Cloroquina Difosfato o Sulfato Tabletas de 250 mg, con 150 mg de cloroquina base	Dosis total: 25 mg/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 o las 24 y 48 horas

debe tratar primero la infección por *P. falciparum*. El Esquema 5 describe el tratamiento recomendado para estas situaciones.

Al examen microscópico en este tipo de asociaciones se puede observar la presencia de numerosas formas anulares de *P. falciparum*, superiores al 40% de los parásitos presentes, más las formas clásicas del *P. vivax*; o formas de *P. vivax* junto con gametocitos de *P. falciparum*. La primera situación es indicador de gravedad y se trata de acuerdo al número de parásitos de *P. falciparum*.

Los gametocitos de *P. falciparum* pueden permanecer en la circulación entre 4 a 6 semanas después

de un tratamiento antimalárico lo cual no significa resistencia.

Tratamiento de infecciones por *P. falciparum* resistente a medicamentos antimaláricos

Los estudios clínicos realizados hasta ahora han comprobado la resistencia del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina. No hay evidencias concretas de resistencia de *P. falciparum* o *P. vivax* a otros esquizotocidas sanguíneos como la amodiaquina, quinina, hiofrantina y mefloquina.

ESQUEMA 5

Tratamiento de la malaria mixta

MEDICAMENTO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION
	ADULTOS	NIÑOS
Arnodiaquina clorhidrato Tabletas 250 mg, 150 mg base	Dosis total: 25 mg/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
Sulfadoxina Pirimetamina Comprimidos de 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de Pirimetamina	Dosis total: 1.500 mg de Sulfadoxina y 75 mg de Pirimetamina, dosis única	Dosis total: 25 mg/kg de Sulfadoxina y 1 mg/kg de Pirimetamina, dosis única
Primaquina* Tabletas de 15 mg y 5 mg	15 mg diarios por 14 días	0.3 mg/día por 14 días

* Lo primaquina está contraindicada en embarazadas y menores de 2 años.

ESQUEMA 6

Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* resistente

MEDICAMENTO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION ADULTOS	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION NIÑOS
Sulato de quinina cápsulas de 300 mg	10 mg/kg cada 8 horas por 3 días	10 mg/kg cada 8 horas por 3 días
Clindamicina* cápsulas de 300 mg	5-10 mg/kg/día repartidas en 2 dosis durante 5 a 7 días	Solo se debe administrar a niños mayores
Primaquina Tabletas de 15 mg	45 mg en dosis única	Dosis única: 0.6 mg/kg

* Solo en caso de no disponibilidad de clindamicina, puede utilizarse la doxiciclina 1.6 mg por kg/día durante 5 días o tetraciclina 16 mg/kg/día repartida cuatro veces por día durante 5 días (contraindicado en menores de 8 años y embarazadas).

ESQUEMA 7

Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* multiresistente

MEDICAMENTO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION ADULTOS	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION NIÑOS
Mefloquina Clorhidrato* comprimidos de 254 mg con 250 mg de base	15 mg/kg dosis única	15 mg/kg dosis única
Sulfadoxina-pirimetamina	Dosis: 500 mg de Sulfadoxino cada 12 horas por 14 días	

* Está contraindicada cuando existen antecedentes de alergia a la mefloquina, enfermedad neurológica o psiquiátrica preexistente, tratamiento concomitante con halofantina, tratamiento con mefloquina en las 4 semanas precedentes, personas que realicen tareas que exijan coordinación fina y discriminación espacial (tripulantes de aeronaves).

+Tratamiento de la malaria resistente a Cloroquina o Amodiaquina y a la combinación Sulfadoxina-Pirimetamina

Ante este tipo de situación está indicada la utilización del Esquema 6.

La quinina o sus derivados no deben administrarse solos, en ciclos cortos, por la alta frecuencia de recaídas.

♦ Tratamiento para la infección por *P. falciparum* resistente a los esquemas anteriores en pacientes con malaria no complicada

Ver Esquema 7.

Tratamiento de la malaria grave y complicada

Todo paciente con malaria complicada, independientemente del nivel de parasitemia; o sin complicaciones clínicas pero con parasitemia igual o superior a 50.000 parásitos/mm³ o al 1% de los eritrocitos, debe ser hospitalizado para iniciar manejo de acuerdo el Esquema 8.

Malaria en el embarazo

En toda embarazada residente en área endémica de malaria se debe tomar gota gruesa en cada consulta prenatal. Las embarazadas con malaria por *P. falciparum* no complicado se tratan conforme al Esquema 1 y las infecciones por *P. vivax* se tratan según el Esquema 2, exceptuando la primaquina.

(En el siguiente número: Diagnóstico y tratamiento de la malaria grave y complicada).

Referencias bibliográficas

1. Goldsmith, R y Heyneman, D. (1995). Parasitología y Medicina tropical. Edit M.M; México, D.C. 16:395-424.
2. Botero, D y Restrepo, M (1993). Parasitosis Humanas. 2da. Ed CIB, Medellín, 418 pp.
3. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD/ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD (1997). El control de las Enfermedades Transmistas al Hombre. 16 Ed: Benenson. Publicación científica No. 538. Washington, D.C.
4. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD (1988). Diagnóstico de la Malaria. Publicación científica No. 512. Washington, D.C.
5. Bruce-Chwat, L.J. (1985). Essential Malariology. 2da. Edit, Wiley.

ESQUEMA 8

Tratamiento de la malaria grave y complicada

MEDICAMENTO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION
	ADULTOS	NIÑOS
Quinina clorhidrato' 600 mg/2ml solución inyectable	Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg disuelto en 300-500 ml de Dextrosa al 5 ó 10%, de 5 a 10 ml por kg (máximo 500 ml), cada 8 horas. Posar a sulfato de quinina vía oral una vez este conciente el paciente hasta completar 7 días de tratamiento	10 mg/kg cada 8 horas por 3 días
Sulfadoxina-pirimetamina tabletas 500 mg y 75 mg respectivamente	1.500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina, dosis única	25 mg por kg de sulfadoxina y 1 mg por kg de pirimetamina
Primaquina ² Tabletas de 15 mg	45 mg en dosis única	Dosis única: 0.6 mg/kg

1. En niveles de máxima complejidad, una alternativa útil es el Gluconato de Quinidina 15 mg por kg dosis de infusión pasado en 4 horas y mantenimiento de 7.5 mg por kg cada 8 horas, pasar a quinina oral cuando el paciente esté conciente. Requiere monitoreo continuo.

2. Administrar Únicamente al terminar el tratamiento.

6. Haworth, J Malaria in man: Its epidemiology, clinical aspects and control. *Tropical Diseases Bulletin*. 84:2-51.

7. Warren, KS (1990). Immunology and molecular Biology of parasites infections. Blackwell scientific publications, third edition, Oxford.

8. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1991). Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las infecciones parasitarias. Ginebra.

9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. (1992). Global malaria control Strategy. Prepared for the ministerial conference on malaria. Division of control of tropical diseases, Geneva.

10. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1995). Paludismo: esperanza para el futuro. En: Salud mundial, Ginebra. 48:2, 26-28 pp.

11. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. (1997). Situación de los programas de malaria en las Américas. Washington, D.C.

12. PANAMERICAN HEALTH ORGANIZATION (1992). Malaria in the Americas. In: *Epidemiological Bulletin*, Washington, D.C. Vol 13, No. 4.

13. MINISTERIO DE SALUD (1997). Informe anual a la OPS sobre situación de la malaria en Colombia. Santafé de Bogotá, D.C.

14. MINISTERIO DE SALUD (1996). Epidemiología y control de la Malaria en Colombia. Programa riesgos biológicos, Subdirección de Ambiente y Salud. Santafé de Bogotá, D.C.

15. MINISTERIO DE SALUD. (1997). Informe anual al Congreso de la República. Subdirección de Ambiente y Salud. Santafé de Bogotá, D.C.

16. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1993). Aplicación de la estrategia mundial de lucha contra el paludismo. Informe de un grupo de estudio de la OMS sobre aplicación del Plan Mundial de Acción de Lucha contra el Paludismo, 1993-2000. Serie de informes técnicos, No. 839, Ginebra.

17. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1988). Pautas para establecer políticas farmacéuticas nacionales. OMS, Ginebra, 69 pp.

18. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1994). Políticas sobre medicamentos antimaláricos: Necesidades de información, tratamiento de la malaria no complicada y manejo de la malaria en el embarazo. Informe de una reunión de consulta oficiosa. OMS, Ginebra, 73 pp.

19. Lago Arroyo, A (1963). Resultados obtenidos con la asociación sulfametoxipirimetamina en los casos de *P. falciparum* con respuesta anormal a la cloroquina en Colombia. Malaria SEM, Bogotá, D.C.

20. Flórez, D (1988). Estudio comparativo de la respuesta parasitológica y clínica del paludismo falciparum a tres esquemas de tratamiento. OPS/OMS, Bogotá.

21. Blair, S (1987). Resistencia del *P. falciparum* a drogas en Colombia 1961-1988. II Encuentro de Investigadores Colombianos en Malaria, Rionegro-Antioquia.

22. COMER R, YOUNG M, PORTER J et al (1969). Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria on the Pacific Coast of Colombia. *A m J Trop Med Hyg*. 17(6):795-799.

23. Barrera, L, Carrasquilla, G, Méndez, F et al (1997). Prevalencia de la resistencia del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina. Evaluación in vivo en Buenaventura, Colombia. III Congreso Colombiano de Infectología, Santiago de Cali.

24. Giraldo, LE, Osorio L, Ruebush, T et al (1998). Evaluación de la prevalencia de la resistencia in vivo de *P. falciparum* a cloroquina y Sulfadoxina/pirimetamina en el municipio de Quibdó, Chocó. Informe final de proyecto, Santiago de Cali.

25. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1994). Políticas sobre medicamentos Antimaláricos. Necesidades de información, tratamiento de la malaria no complicada y manejo de la malaria en el embarazo. WHO, Ginebra.

26. MINISTERIO DE SALUD (1998). Vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores. Guía integral de manejo de las enfermedades Transmitidas por vectores: Módulo 3. Santafé de Bogotá, D.C.
27. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1996). Tratamiento de la malaria no complicada y uso de medicamentos antimaláricos para la protección de viajeros. Informe de una reunión de consulta oficiosa. OMS, Ginebra, 105 pp.
28. **Armstrong-Schellenberg, JRM, Smith, T,** Alonso, P L et al (1994). What is clinical malaria? Finding case definitions for field research in highly endemic areas. *Parasitology Today*, 10:439-442.
29. Peters, **DH and Gray, RH** (1992). When is fever malaria? *Lancet*, 339:690.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1988). Malaria diagnosis: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 66:575-594.
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1996). A rapid dipstick antigen capture assay for the diagnosis of falciparum malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 74:47-54.
32. **Oliveira, DA, SHI, YP, Oloo AJ** et al (1996). Field evaluation of a polymerase chain reaction-based nonisotopic liquid hybridization assay for malaria diagnosis. *J Infect Dis*, 173:1284-1287.
33. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (1995). Diagnóstico en Malaria: Manual de técnicas y procedimientos. Santafé de Bogotá.
34. Wardlaw, **SC and Levine, RA** (1983). Quantitative buffy coat analysis: a new laboratory tool functioning as a screening complete blood cell count. *JAMA*, 249:617-620.
35. **Dowling, MAC** and Schute, G T (1966) A comparative study of thick and thin blood films in the diagnosis of scanty malaria parasitaemia. *Bulletin of the World Health Organization*, 34:249-267.
36. **Tharavanij, S** (1990). New developments in malaria diagnostic techniques. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 21:3-16.
37. **Olliaro, PL and Trigg PI** (1995). Status of antimalarial drugs under development. *Bulletin of the World Health Organization*, 73:565-571.
38. MINISTERIO DE SALUD (1996). Guía integral de manejo de las enfermedades transmitidas por vectores. Módulo 4. Edit Impnal. Santafé de Bogotá, D.C.
39. Karbwang, **J y Esrndorfer, WH** (1993). Clinical pharmacology of antimalarials. Clinical Pharmacology Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand, 336 pp.
40. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1973). Quimioterapia del paludismo y resistencia a los medicamentos antipalúdicos. Informe de grupo científico de la OMS. Serie de informes técnicos, No. 529, Ginebra.
41. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1984). Advances in malaria chemotherapy. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series No. 711, Geneva.
42. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1984). Progresos en la quimioterapia del paludismo. Informe de un grupo científico de la OMS. Serie de informes técnicos, No. 711, Ginebra.
43. Supanaranond **W, Davis, TM, Pukrittayakamee, S** et al (1993). Abnormal circulatory control in falciparum malaria: the effects of antimalarial drugs. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, 44:325-329.
44. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1990). Practical chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group. Technical report Series No. 805, Geneva.