

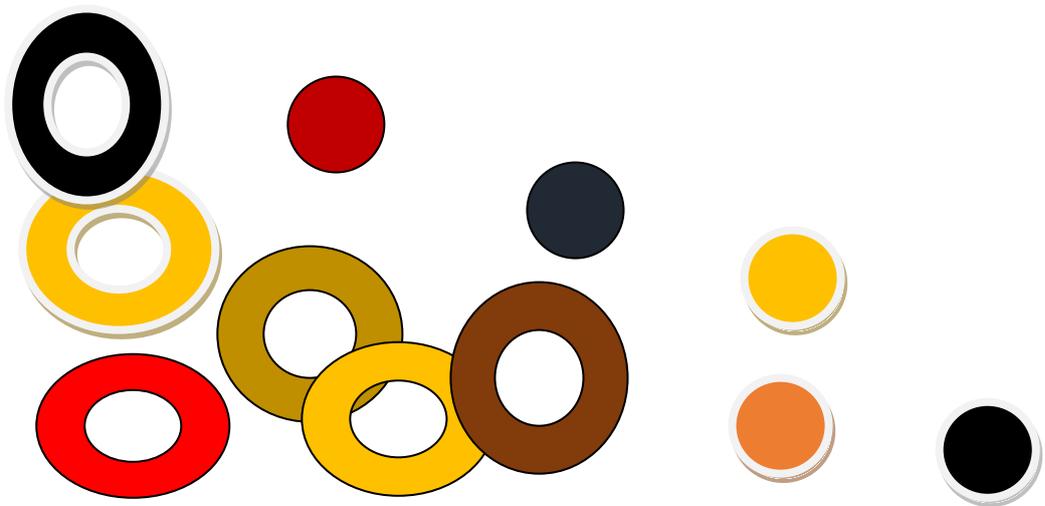


MINISTERIO DE
**SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL**



GOBIERNO NACIONAL
Construyendo juntos Un Nuevo Rumbo

GUIA BASICA DE PALUDISMO EN ATENCIÓN PRIMARIA



Índice

Introducción	3
Paludismo o Akanundu-roy	5
Clasificación de casos de Paludismo	5
Aspectos clínicos epidemiológicos de la enfermedad	7
Ciclo evolutivo del parásito	8
Sintomatología- aspecto clínico de la enfermedad	9
Paludismo complicado	13
Diagnóstico del paludismo	15
Técnica de gota gruesa	16
Esquema de seguimiento para los casos	17
Esquema de tratamiento	18
Manejo de casos en contexto de Eliminación del paludismo	22
Tratamiento de la malaria en grupos especiales	23
Vigilancia	24
Instrumentos para recolección de datos	26

INTRODUCCIÓN

El Paludismo, Malaria o Akanundu ro 'y, es una patología de notificación obligatoria para el Paraguay. En base a este compromiso, el estado paraguayo destina los fondos para el diagnóstico y el tratamiento, así como también para la vigilancia y el control de dicha enfermedad parasitaria.

El Paludismo es endémico en América del Sur, Central, África y en el sureste Asiático. Es causado por el protozooario del género *Plasmodium* y transmitido por el mosquito *Anopheles*.

Según la Organización Mundial de la Salud, es una de las enfermedades que hoy día afecta al mayor número de personas con 207 millones de casos en el mundo en el año 2012; de los cuales 469 mil corresponden a América (20%) con 108 muertes; y el 80% de estos casos se encontraban en el África Subsahariana.

En total, 18 países reportan el 80% de los casos de paludismo en el planeta, y dos países, República Democrática del Congo y Nigeria, aportan juntos el 40% de los casos.

El *P. falciparum* es la especie de parásito más común en el planeta. Se considera que el *P. vivax* representa el 9% de los casos de paludismo, pero hay más del 50% de los casos de esta especie fuera del continente africano. Cuatro países concentran más del 80% de los casos de paludismo por *P. vivax*: Etiopía, India, Indonesia y Pakistán.

La situación del Paludismo en las Américas engloba a 21 países endémicos de los cuales 11 pertenecen a América del Sur, 8 a Centroamérica y 2 a Islas de habla Hispana.

La disminución de la incidencia del paludismo en el continente americano entre los años 2000 y 2012 fue del 58%, y la disminución de muertes fue del 70%.

En la actualidad, los países que más casos notifican en el continente son: Brasil (52%), Colombia (13%) y Venezuela (11,2%).

Paraguay es uno de los países en América que no registra casos en los últimos años, la transmisión de esta enfermedad en el país fue exclusivamente por *Plasmodium vivax* y estuvo concentrada en los departamentos de Caaguazú, Canindeyú y Alto Paraná. Esta ausencia de casos se debe a que la nueva estrategia de control de paludismo, que ha centrado sus acciones en el diagnóstico precoz y tratamiento inmediato de casos, como medidas integrales al rociado residual. Estas estrategias llevaron al Programa Nacional de Paludismo a mantenerse en la franja de éxito, mediante la reducción de los casos en un 99% durante un periodo de 10 años, aproximándose antes de lo previsto a uno de los Objetivos del Desarrollo del Milenio trazado por el país, cual es la reducción de la Malaria por encima del 50% para el 2015.

Los pueblos indígenas a nivel América tienen una mayor vulnerabilidad al paludismo, debido a las condiciones de sus viviendas y a las actividades de caza y pesca, que

permiten un mayor contacto del hombre con el vector, así como a la presencia de un número significativo de infectados asintomáticos.

La búsqueda activa y agresiva se ha mostrado como una estrategia adecuada en las zonas donde ha sido aplicada, pero la falta de sostenibilidad de las acciones a través del tiempo ha sido un obstáculo para lograr el control de la enfermedad en estas zonas.

Debido al significativo y creciente número de viajes nacionales e internacionales, la malaria sobrepasa la frontera de las zonas endémicas y llega a regiones libres de dicha enfermedad, con lo cual queda caracterizada la MALARIA IMPORTADA. Ese es un reto adicional que deben afrontar las instituciones de salud. En el ámbito de la salud pública, un viajero que regresa de una zona con malaria puede reintroducir la enfermedad en áreas que ya están bajo control, como nuestro país por ejemplo. Desde el punto de vista individual es posible que haya realizado tarde su diagnóstico y tratamiento, repercutiendo negativamente en su evolución clínica debido a la inexperiencia de la mayoría de los profesionales de la sanidad procedentes de zonas no endémicas.

DEFINICIÓN DE PALUDISMO, MALARIA O AKANUNDU RO'Y

Es una enfermedad infecciosa, aguda, no contagiosa producida por parásitos del género *Plasmodium* y transmitida al hombre por la picadura de un mosquito infectado del género *Anopheles* o Ñati' u akúa, caracterizada clínicamente por cuadros febriles.

Para los propósitos de la eliminación, un caso de malaria es una persona en la que independientemente de la presencia o ausencia de síntomas clínicos, presenta parásitos de la malaria los cuales han sido confirmados por el diagnóstico de laboratorio con control de calidad.

Definición de caso

- **Caso sospechoso:** Toda persona febril actual o reciente (hasta 30 días atrás) residente o proveniente de áreas endémicas de Paludismo (Caaguazú, Canindeyú y Alto Paraná).
- **Caso Confirmado:** Es un caso febril o sospechoso con confirmación por laboratorio (método de gota gruesa).
- **Caso descartado:** Es un caso descartado aquel que ha sido investigado y no cumple con la definición de caso confirmado.

Cierre de Caso Confirmado – Clasificación

Caso autóctono: todo caso de infección palúdica contraído en el área de residencia.

- a) Caso introducido: Un caso contraído localmente desde un caso importado (primera generación a partir de un caso importado) El mosquito se infecta de un paciente clasificado como un caso importado. Un caso presentado indica transmisión en curso de un foco activo.
- b) Caso indígena: Un caso contraído localmente desde cualquier otra categoría de caso, incluyendo casos introducidos. Incluye las primeras recaídas del *P. vivax* debido a parásitos adquiridos localmente con una larga incubación
- c) Caso recidivante: Un caso ocurrido localmente antes del cese de transmisión local. Puede ser de tres tipos:

*a partir de hipnozoitos de *P. vivax* o *P. ovale*.

*recrudescencias de *P. falciparum* o *P. malariae*. Se origina de formas de sangre latentes no detectadas previamente, en la que el ataque clínico primario fue suprimido o no reconocido.

*infecciones de *P.vivax* y *P.ovale* con periodo de incubación prolongado o infecciones latentes en la que el ataque clínico primario fue suprimido o no reconocido.

Algunos países en la fase de prevención de la reintroducción utilizan una categoría de clasificación adicional llamada **CASO CRIPTICO**. Estos casos no tienen ningún modo plausible de la infección después de una investigación epidemiológica completa. Ellos no tienen antecedentes de viajes a zonas con transmisión de la malaria conocidos y no tienen ninguna transmisión conocida en la zona de residencia o trabajo.

CASO IMPORTADO: importado desde fuera del país.

ASPECTOS CLINICO – EPIDEMIOLOGICOS

CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

Es una enfermedad infecciosa, transmisible, no contagiosa de evolución aguda, caracterizada clínicamente por accesos febriles periódicos y manifestaciones episódicas de carácter agudo, y periodos de latencia que puede simular la cura.

El agente etiológico es un protozoario del género *Plasmodium*, transmitido al hombre en la naturaleza por la picadura de un mosquito infectado del género *Anopheles*.

ETIOLOGIA

El paludismo puede ser causado por una de las cuatro especies de *Plasmodios*: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. kwnolesi*.

Si bien los ciclos evolutivos de estas especies son similares, presentan diferenciaciones que inclusive, determinan variaciones en la evolución clínica de la enfermedad.

El parásito presenta dos ciclos, que se desarrollan, uno en el hombre y otro en el mosquito. El plasmodio luego de penetrar en el cuerpo humano a través de la picadura del mosquito infectado, evoluciona y se multiplica en una primera etapa en las células del hígado, la etapa siguiente se desarrolla en los glóbulos rojos de la sangre.

En las infecciones producidas por *P. falciparum* luego de la primera etapa, no queda ningún estadio del parásito en las células hepáticas. Las recaídas observadas en infecciones causadas por esta especie de *Plasmodium* son debidas a parásitos que han quedado en sangre.

En las infecciones producidas por *P. vivax* y *P. ovale*, una parte de los parásitos permanecen en estado de latencia en las células hepáticas por períodos de duración variable, posteriormente estos parásitos almacenados en el hígado desencadenan nuevas manifestaciones clínicas.

Tanto en el hombre como en el mosquito estos parásitos se desarrollan pasando por varias formas.

CICLO EVOLUTIVO DEL PARASITO

EN EL HOMBRE - CICLO ESQUIZOGONICO

Cuando el mosquito infectado pica, inyecta en la víctima los esporozoítos del *Plasmodium*, ellos pueden circular en la sangre por períodos de 10 a 30 minutos aproximadamente. Toda la sangre del cuerpo humano pasa a través del hígado, los esporozoítos penetran en las células del parénquima hepático, empiezan inmediatamente a multiplicarse, durando 6, 8, 9 u 11 días según la especie del plasmodio, mientras la forma crece, su núcleo se divide repetidamente, una vez maduro el parásito grande o esquizonte, de forma irregular y parecido a un quiste, pone en libertad en el tejido circundante a parásitos jóvenes o merozoítos, que posteriormente penetran en los glóbulos rojos ganando acceso en el torrente circulatorio.

De este modo termina la fase preeritrocítica y comienza la fase eritrocítica que produce la enfermedad con su cuadro clínico característico.

Una vez en el interior del glóbulo rojo, el parásito crece de manera progresiva, transforma la hemoglobina y ocupa finalmente la mayor parte del glóbulo. La hemoglobina que no se ha transformado por metabolismo, se convierte en pigmento malárico que suele denominarse hemozoína. Cuando el período de crecimiento vegetativo del parásito llega a su fin, su núcleo empieza a dividirse en varias fracciones, cada una de las cuales lleva incluida una pequeña porción de citoplasma. Cuando estos parásitos divididos o esquizontes eritrocíticos alcanzan el estado de madurez, a su vez ponen en libertad en el líquido circundante de la sangre a nuevos merozoítos.

Algunos pueden ser destruidos por monocitos fagocitarios y otras células, otros sobreviven y se precipitan hacia los hematíes, donde comienzan nuevamente su ciclo. De este modo, la esquizogonia aparece con una frecuencia de 48 a 72 horas (según la especie de plasmodio), una vez que los parásitos jóvenes han invadido los hematíes.

Los merozoítos eritrocíticos evolucionan hasta convertirse en gametocitos o esquizontes eritrocíticos. Nunca vuelven a introducirse en las células hepáticas, y es en el curso de estas fases eritrocíticas, en la que la presencia de parásitos en la sangre excede cierta concentración y es cuando se está en condiciones de hacer el diagnóstico microscópico de la malaria, utilizando la gota gruesa o frotis sanguíneo. La habilidad para reconocer el pigmento malárico es muy útil para detectar los parásitos.

SINTOMATOLOGÍA

- Fiebre
- Escalofrío (Akanundu ro' y)
- Sudoración
- Cefalea
- Mialgia
- Fatiga
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Vómito
- Diarrea
- Tos
- Anemia
- Hepatosplenomegalia
- Ictericia

PRINCIPALES ASPECTOS CLÍNICOS DEL PALUDISMO

La principal manifestación clínica del paludismo es la fiebre, acompañada o no de escalofríos, sudoración profusa, cefalea y mialgias. A menudo, a la aparición de este conjunto de signos y síntomas se le da el nombre de **acesomalárico**.

Cuando la fiebre se produce un día sí otro no se le da el nombre de fiebre “terciana”, ahora cuando hay un intervalo de 72 horas entre estados febriles se la denomina “cuartana”.

¡ATENCIÓN! En la mayoría de los casos la fiebre es diaria en la etapa temprana de la enfermedad, con lo cual no se observa ninguna alternancia como se esperaba. Esto se debe a que puede ser que los merozoítos hayan evadido del hígado en diferentes momentos, lo que lleva a que las dos poblaciones hayan demorado hasta dos semanas para sincronizar sus ciclos y, por lo tanto, la manifestación clásica de fiebre intermitente.

La periodicidad de acceso malárico se relaciona directamente con la etapa del ciclo parasitario.

Cuando los eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre) infectados se rompen y liberan los merozoítos, entonces se liberan en la sangre también varios productos del metabolismo del plasmodio.

Entre estos productos se encuentran los glucolípidos, que de manera similar a la endotoxina bacteriana, pero con una energía menor, estimulan una respuesta inflamatoria por parte del sistema inmune del huésped.

Entre las citoquinas implicadas en la patogénesis de acceso malárico están el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) y la interleucina-1 (IL-1), que a su vez desencadenan una cadena proinflamatoria que culmina en la aparición de fiebre y escalofríos.

Conceptos sobre los períodos “prepatente”, “de incubación” y sobre el intervalo entre los episodios y las diferencias entre las especies.

Al instalarse en el hepatocito, tras la inoculación de esporozoítos a través del mosquito, el parásito se multiplica intensamente y libera merozoítos en el torrente sanguíneo.

Al período comprendido entre la infección por el mosquito y la detección del parásito por microscopía en el torrente sanguíneo se le llama “período prepatente”.

Por otra parte, al período entre la infección y los primeros síntomas del paludismo se le llama “período de incubación”.

En el caso de la infección por *P. vivax* y *P. ovale*, algunos de los parásitos, al invadir el hepatocito, entran en un estado de letargo, el cual se denomina hipnozoíto, que al reactivarse produce recaídas.

Estos intervalos serán diferentes de acuerdo con la especie infectante, como veremos a continuación:

	<i>P. vivax</i>	<i>P.falciparum</i>	<i>P.malariae</i>	<i>P.ovale</i>	<i>P.knowlesi</i>
Periodo pre-patente(días)	12	11	20	12	?
Periodo de incubación promedio(días)	13	13	22	14	?
Ciclo promedio	2	2	3	2	1

Hay situaciones en las que una misma persona está infectada por más de una especie de plasmodio, y en estos casos se le llama “paludismo mixto”.

Algunos aspectos del huésped que influyen sobre la enfermedad

Uno de los factores más importantes es la presencia o ausencia de cambios genéticos, patológicos o no, del individuo.

Es bien sabido que las personas con ciertas alteraciones, como la anemia de células falciformes, las talasemias y la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) corren un menor riesgo de enfermarse de paludismo.

Hasta hace poco tiempo se creía que los individuos que tenían el fenotipo negativo para el tipo de sangre Duffy (semejante al sistema ABO) no serían infectados por el *P. vivax*. Sin embargo, recientemente se descubrió que estas personas pueden estar infectadas y se ha estudiado mucho al respecto.

Los niños y las mujeres embarazadas suelen tener una frecuencia más alta en cuanto a la gravedad debido a la falta de madurez y/o las alteraciones en la respuesta inmune. La presencia de comorbilidades no infecciosas (diabetes, hipertensión y malnutrición) e infecciosas (por ejemplo la tuberculosis o el SIDA) favorece la aparición de complicaciones y un mayor riesgo de gravedad.

Interacción entre la inmunidad y las manifestaciones clínicas

La adquisición de la inmunidad del paludismo es un proceso complejo cuya comprensión completa todavía intriga a muchos investigadores. Sabemos muy bien que la primera infección suele presentarse con un mayor número de síntomas y un mayor riesgo de severidad.

A diferencia de algunas infecciones virales como la rubéola y el sarampión, una persona puede haber sufrido episodios consecutivos de paludismo debido a que la inmunidad no es duradera.

Existe, por tanto, una situación paradójica. Cuanto mayor es el número de infecciones, surgen complicaciones, especialmente anemia, debido a los repetidos ataques sufridos por el organismo.

Sin embargo, tras seguidos episodios la persona empieza a mostrar cierta tolerancia clínica y está menos propensa a presentar paludismo severo, pudiendo, a menudo, presentar una infección asintomática.

Esta tolerancia clínica, de todos modos, es de corta duración, por lo que si el individuo abandona el área de difusión entonces empieza a comportarse como alguien que nunca ha tenido paludismo.

Resulta fundamental tener en cuenta algunos diagnósticos diferenciales del paludismo en zonas endémicas.

Los lugares donde se produce la transmisión del paludismo son proclives, generalmente, a otras enfermedades infecciosas.

Muchas de esas enfermedades se manifiestan de manera similar al brote de paludismo y eso tiene que ser tenido en cuenta a la hora de efectuarse la evaluación de cada individuo.

En la tabla siguiente es posible observar algunas de las enfermedades que hacen un diagnóstico diferencial con el paludismo no complicado:

	Agente causal	Manifestaciones comunes
Fiebre tifoidea	Salmonela typhi	Fiebre, dolor abdominal, náuseas sangrado, diarrea, o estreñimiento
Dengue	Virus del dengue	Fiebre, escalofrío, dolor de cabeza periorbitario, petequias
Infección del tracto urinario	Bacterias (E. coli, S. pyogenes, etc.)	Disuria dolor de espalda, fiebre
Influenza	Virus influenza	Fiebre, dolor de cabeza, mialgia
Leucemia	Mutación maligna	Fiebre, astenia, sangrado

Es importante que el profesional sanitario esté atento para llevar a cabo diagnósticos alternativos, o incluso concomitantes al paludismo, para intervenir rápidamente en busca de la mejora del paciente.

PALUDISMO COMPLICADO

Hallazgos clínicos y de laboratorio de la severidad del paludismo, según OMS		
Forma d paludismo grave	Manifestaciones clínicas	Hallazgos en exámenes complementarios
1-Paludismo cerebral	Postracion, disminución del nivel de conciencia, convulsiones múltiples o coma	Tomografía computarizada de cráneo normal o con edema cerebral difuso
2-Hipoglucemia	Postración, disminución del nivel de conciencia, convulsiones múltiples o coma	Glicemia <40 mg/dL
3. Anemia grave	Palidez mucocutánea severa y astenia	Hematocrito <21% en adultos y <15% en niños
4. Paludismo pulmonar	Dificultad respiratoria o edema agudo de pulmón con estertores crepitantes a la auscultación pulmonar	Infiltrado alveolar difuso o imagen de condensación difusa a la radiografía de tórax
5. Acidosis láctica	Dificultad respiratoria con respiración acidótica	Acidosis la gasometría arterial o hiperlactatemia
6. Paludismo algido	Síndrome del shock	
7. Paludismo renal	Oliguria(<400ml) incluso después de la rehidratación	Creatinina sérica > 3,0 mg/ml
8.Coagulación intravascular diseminada (CID)	Sangrado importante	Trombocitopenia, prolongación de TTPA y TAP, hipofibrinogenemia, aumento de los productos de degradación de fibrina y dímeros D
. Paludismo hepático	Ictericia	Bilirrubina total sérica > 3,0 mg/ml (Más recientemente, este criterio ha sido cuestionado si está de forma aislada, y sólo debe considerarse cuando hay otra falla orgánica

El **paludismo cerebral** se define como la presencia de convulsiones repetidas y/o coma asociados a la infección por paludismo.

El coma se define como una puntuación en la escala de coma de Glasgow inferior a 9 para los adultos o por debajo de 3 en la escala de coma de Blantyre para niños menores de 5 años.

El paludismo cerebral está acompañado por lo general de hemorragias de la retina, las cuales pueden ser identificadas a través del examen de fondo de ojo.

La mayoría de los pacientes que sobreviven quedan con secuelas motoras o cognitivas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con meningitis bacteriana y viral.

Además del tratamiento contra el paludismo, debe darse apoyo clínico, en la medida de lo posible bajo cuidados intensivos.

DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico inmediato y preciso forma parte del manejo eficaz de la malaria. El diagnóstico se basa en la presunción clínica y la confirmación de laboratorio que demuestre la presencia del parásito.

Diagnóstico clínico

El elemento más importante en el diagnóstico clínico del paludismo es un alto grado de sospecha basado en los síntomas característicos (fiebre intermitente, escalofríos, cefaleas, esplenomegalia, y malestar general) de la enfermedad. A más de estos síntomas se deben tener en cuenta indicios epidemiológicos del origen del paciente y/o viajes realizados al exterior zonas endémicas, que indique una posible exposición a la dinámica de la transmisión de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio

➤ Diagnóstico parasitológico

Consiste en el examen microscópico de la muestra de sangre para visualizar el parásito utilizando la técnica de **gota gruesa**.

➤ Diagnóstico inmunológico

Abarca métodos inmunoserológicos que evalúan la inmunidad humoral y celular del huésped.

Entre las técnicas que se encuentran para el inmunodiagnóstico de malaria tenemos: inmunofluorescencia indirecta (IFI), ELISA, pruebas Inmunocromatográfico (Dipstick) o PDR, hemaglutinación, radioinmunoensayo, etc.

➤ Genético

Detección y caracterización de plasmodios mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

El Programa Nacional de Control del Paludismo en Paraguay, ha establecido para el diagnóstico parasitológico de rutina: “el método de la gota gruesa”, (**GOLD ESTÁNDAR**) por su sensibilidad y bajo costo, y en casos excepcionales utiliza el examen del frotis, para determinar las especies de *Plasmodium*. Los estudios serológicos solo serán implementados en el futuro, para investigaciones especiales. En Paraguay, el método establecido para el diagnóstico parasitológico de rutina es el método de la **gota gruesa** por su sensibilidad y bajo costo.

La sensibilidad de diagnóstico de cada método varía, en gota gruesa es de 98%, o 50 parásitos/ul, usando pruebas rápidas (PDR) se alcanza 95% de sensibilidad y con PCR para detección de ADN del parásito entre 98% a 100% de sensibilidad de diagnóstico. Podemos distinguir todas las especies de Plasmodios con microscopia y PCR.

En cuanto a las PDR; existen en el mercado kits que pueden detectar las 4 especies de este género que parasitan al hombre.

A la hora de adquirir PDR es importante considerar las especies de **plasmodium** a detectar (sólo *P. falciparum*, o no especie-específica y especies diferentes de *P. falciparum*).

Algunas PDR solo pueden detectar una especie (*Plasmodium falciparum*), generalmente al detectar la proteína 2 rica en histidina (HRP2) o la lactato-deshidrogenasa (pLDH) específica del parásito (*P. vivax*). Algunas pruebas, al descubrir otros antígenos, detectan una o más de las otras tres especies de parásitos de la malaria que infectan a los seres humanos.

A tener en cuenta antes de la selección de una PDR

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

- Especies circulantes
- Antígeno target (aldolasa, pLDH, HRP2)
- Parasitemias bajas
- Clima (temperatura y humedad)
- Presentación (fácil manejo)

CUANDO UTILIZAR LAS PDR?

- Diagnóstico por parte de los agentes de salud, en lugares distantes y carentes de buenos servicios de microscopia.²
- Investigación de brotes y encuestas de prevalencia de la malaria.
- Diagnóstico “fuera del horario” en laboratorios hospitalarios o consultorios.

.Pasos a seguir para la toma de muestra de Gota Gruesa.

- 1) Se limpia la yema del dedo con una torunda de algodón empapada en alcohol etílico al 70 % y se deja secar.
- 2) Con una lanceta estéril se hace una punción firme y profunda.
- 3) Se limpia la primera gota de sangre con un algodón limpio y seco.
- 4) Se comprime de nuevo la yema hasta que se forme una gota esférica y se deposita sobre el centro de un portaobjeto limpio.
- 5) Con la ayuda de la arista de otro portaobjeto se extiende de forma circular aproximadamente 0.5 a 1 cm.
- 6) La gota se deja secar a temperatura ambiente y en posición horizontal.
- 7) Cada lámina se empaqueta individualmente y cuidadosamente para evitar la ruptura y se envía lo antes posible al laboratorio.

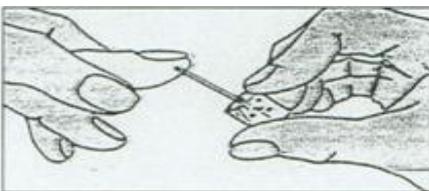


Fig.: 1: Punción para la toma de muestra de gota gruesa

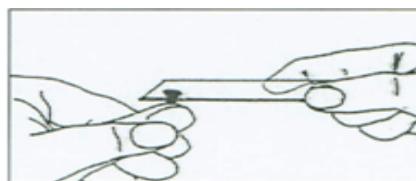
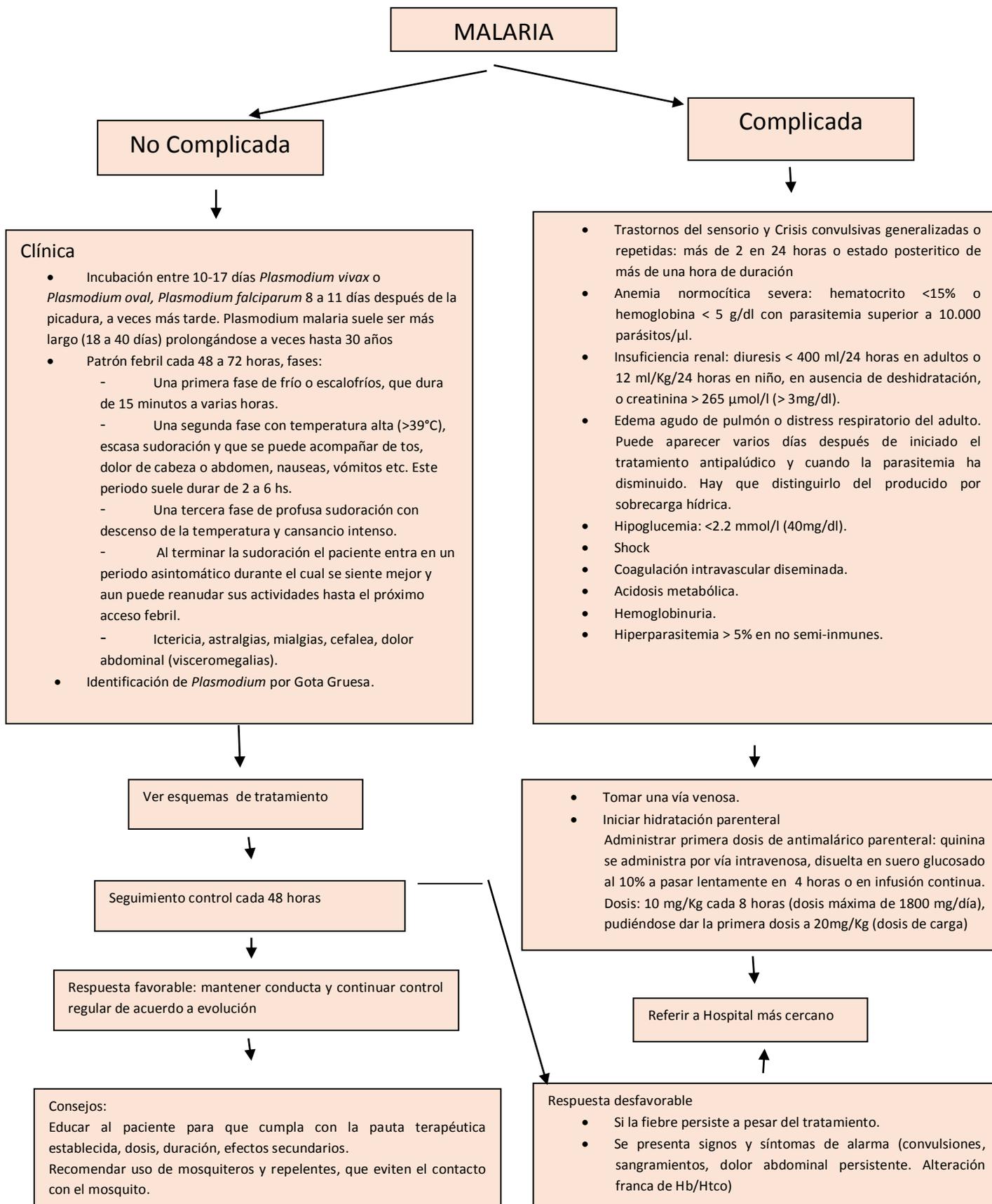


Fig.: 2: Colocación de la gota de sangre en la lámina portaobjeto

ESQUEMA DE SEGUIMIENTO PARA CASOS DE MALARIA



ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS

Una vez confirmado el diagnóstico microscópico y determinada la especie de *Plasmodium*, se procede a la medicación específica para cada especie.

Si el diagnóstico confirma que la infección es causada por *P. vivax* el tratamiento será con Cloroquina y Primaquina, según tabla de dosificación.

Tratamiento radical de infecciones por *P. vivax*: Cloroquina por 3 días y Primaquina por 14 días.

Drogas, dosis e intervalos por grupos etarios.	CLOROQUINIA * (3días)			PRIMAQUINA ** (14 días)	
	1º día	2 día	3º día	Dosis diaria de comprimidos	
	Nº COMP.	Nº COMP.	Nº COMP.	Adulto	Infantil
Menor de 6 meses	1/4	1/4	1/4	-	-
De 6 a 11 meses	1/4	1/2	1/2	-	1/2
De 1 a 2 años	1	1/2	1/2	-	1/2
De 3 a 6 años	1	1	1	-	1
De 7 a 11 años	2	1 1/2	1/2	-	2
De 12 a 14 años	3	2	2	1	-
De 15 o más años	4	3	3	1	-

Observación: Los 3 primeros días de primaquina hacerlos coincidir con los 3 únicos días de Cloroquina.

* Comprimidos con 150 mg/base

**Comprimidos para adultos con 15 mg/ base - Comprimidos para niños con 5 mg/base

La dosis diaria de Cloroquina es de 25 mg/Kg. de peso, hasta un límite de 1.500 mg. de Cloroquina-base.

La dosis diaria de primaquina es de 0,25 mg/Kg. de peso

Tratamiento en mujeres embarazadas.

Las embarazadas deben tomar la dosis completa de Cloroquina (150 mg/base) de cada uno de los tres días de tratamiento (4-3-3), administrar luego dos comprimidos de Cloroquina por semana hasta el parto. Luego del parto administrar el tratamiento radical.

A las embarazadas y menores de seis meses de edad no se les debe administrar primaquina.

Tratamiento de la malaria grave por *P. vivax*

El Artesunato intravenoso (IV) debe usarse con preferencia a la quinina para el tratamiento de la malaria grave por *P. Vivax* en adultos (recomendación firme, evidencia de alta calidad).

Tratamiento radical de las infecciones por *P. falciparum*, con Coartem 20/120 (Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg) durante 3 días.

DROGAS, DOSIS E INTERVALOS GRUPOS ETARIOS	COARTEM 20/120 (ARTEMETHER 20mg + LUMEFANTRINE 120mg)					
	1 ^{er} día (*)		2 ^{do} día(*)		3 ^{er} día(*)	
	1 ^a DOSIS	2 ^a DOSIS	1 ^a DOSIS	2 ^a DOSIS	1 ^a DOSIS	2 ^a DOSIS
ADULTO Y NIÑOS A PARTIR DE 35 KG.	4 COMP.	4 COMP.	4 COMP.	4 COMP.	4 COMP.	4 COMP.
De 25 Kg a menos de 35 Kg.	3 COMP.	3 COMP.	3 COMP.	3 COMP.	3 COMP.	3 COMP.
De 15 kg. a menos de 25 Kg.	2 COMP.	2 COMP.	2 COMP.	2 COMP.	2 COMP.	2 COMP.
De 5 Kg. A menos de 15 Kg.	1 COMP.	1 COMP.	1 COMP.	1 COMP.	1 COMP.	1 COMP.

(*)Intervalos de 8 horas

En años anteriores, se utilizaba tratamientos para *P. falciparum* con Sulfato de Quinina y Mefloquina, según el esquema siguiente:

Tratamiento radical de las infecciones por *P. falciparum*, con Quinina durante 7 días, y una dosis única de Primaquina en el octavo día.

DROGAS ,DOSIS E INTERVALOS	QUININA*	PRIMAQUINA**
GRUPOS ETARIOS	Dosis diaria (comp) durante 7 días.	8º Día comprimidos
Menor de 6 meses	¼	-
De 6 a 11 meses	½ a ¾	¼ a 1/3
De 1 a 2 años	¾ a 1	½
De 3 a 6 años	1 a 1 ¼	1
De 7 a 11 años	1 ½ a 2	1 a ½
De 12 a 14 años	2 a 2 ¾	2
De 15 o más años	3	3

Referencias:

* Comprimidos de 500 mg. de Sulfato de Quinina. La quinina debe ser fraccionada en 3 tomas cada 8 hs. /día.

** Comprimidos con 15 mg/base.

La quinina y primaquina deben ser ingeridas preferentemente, con las comidas. **No administrar primaquina a embarazadas.**

Tratamiento de infecciones por *P. falciparum* con Mefloquina en dosis única.

GRUPOS ETARIOS	DOSIS UNICA DE MEFLOQUINA*(COMPRIMIDOS)
De 6 a 11 meses	1/4
De 1 a 2 años	1/2
De 3 a 4 años	1
De 5 a 6 años	1 1/4
De 7 a 8 años	1 1/2
De 9 a 10 años	2
De 11 a 12 años	2 1/2
De 13 a 14 años	3
De 15 o más años	4

Referencias:

* Comprimidos de 250 mg.

Dosis única de 15 mg/kg de peso, hasta 1000 mg.

La Mefloquina debe ser ingerida preferentemente con las comidas.

No usar Mefloquina si el individuo estuvo usando quinina en las últimas 24 hs.

No usar Mefloquina en embarazadas.

Considerando que la vida media de la Mefloquina es muy larga (22 días), su uso en área endémica debe ser bastante cuidadoso, pues los niveles plasmáticos van cayendo, el individuo puede reinfectarse y estar con niveles de Mefloquina en la sangre muy bajos, sub-terapéuticos, pudiendo favorecer la aparición de cepas resistentes a la droga.

TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

El artesunato intravenoso (IV) debe usarse con preferencia a la quinina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* grave en adultos (recomendación firme, evidencia de alta calidad).

Si el diagnóstico es positivo para *Plasmodium* tratar al paciente siguiendo el esquema de tratamiento adecuado a la especie y repetir la toma de muestra para control del paciente:

Para *P.vivax*:

- Al día 15 días de las primera toma de muestra control
- Al mes (30 días).
- A los 6 meses
- Hasta completar 2 años.

Para *P.falciparum*:

- Al segundo día
- Al cuarto día
- Al séptimo día
- Al mes (30 días) hasta completar 1 año.

Monitoreando la densidad parasitaria con estos controles posteriores al tratamiento se puede evaluar la respuesta al tratamiento.

MANEJO DE CASOS EN EL CONTEXTO DE LA ELIMINACIÓN DE LA MALARIA

Uso de gametocitocidas para reducir la transmisión

Dos antimaláricos tienen un efecto específico en los gametocitos: la primaquina y las artemisininas. Esto puede ser particularmente beneficioso para el control de epidemias y una programación encaminada a eliminar la malaria.

La primaquina elimina selectivamente los gametocitos. En especial en Asia Sudoriental y América del Sur, antes de administrar ACT contra la malaria falciparum, para eliminar los gametocitos y reducir así la transmisión se ha añadido una única dosis oral de 0,75 mg de base de primaquina por kg de peso corporal (la dosis máxima para adultos es de 45 mg de base) a un esquizonticida sanguíneo sumamente eficaz. Los estudios sobre el impacto de esta estrategia son muy limitados. Donde se aplicó, la dosis única de primaquina fue bien tolerada, y no se necesitó la detección previa de deficiencia de G6PD. No hay experiencia de su uso en África, donde la prevalencia de esta deficiencia es la más alta del mundo.

Los TCA reducen la carga de gametocitos. En una comparación aleatorizada entre los ACT y la primaquina se notificó un mayor efecto gametocida de los ACT que de la primaquina. En un estudio más reciente se comparó el valor añadido de la primaquina con el de la combinación de AS+SP en el tratamiento de la malaria falciparum en la República Unida de Tanzania. Se notificó que la primaquina había eliminado los gametocitos supervivientes después del tratamiento con AS+SP, inclusive a nivel submicroscópico: esto demuestra el beneficio agregado de combinar una dosis única de primaquina con un TCA.¹⁶ Por consiguiente, se recomienda agregar una dosis única de primaquina al TCA en programas encaminados a la eliminación o la reducción de la transmisión, a condición de que se consideren los riesgos de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD. La primaquina no debe administrarse a embarazadas ni a menores de 4 años de edad.

Recomendaciones para el tratamiento de la malaria grave en grupos especiales

Embarazadas

Primer trimestre:

- quinina más clindamicina durante 7 días (si este tratamiento fracasa se aconseja artesunato más clindamicina durante 7 días);
- un TCA se indica solo si es el único tratamiento disponible de inmediato, o si falla el tratamiento de 7 días con quinina más clindamicina, o si hay incertidumbre acerca del cumplimiento de un tratamiento de 7 días.

Segundo y tercer trimestres:

- Un TCA de reconocida eficacia en el país o la región, o artesunato más clindamicina durante 7 días, o quinina más clindamicina durante 7 días.

Mujeres que amamantan

- Las mujeres que amamantan deben recibir tratamiento antimalárico estándar (incluidos los TCA) salvo dapsona, primaquina y tetraciclinas, que deben evitarse durante la lactancia.

Lactantes y niños pequeños

- Un TCA para el tratamiento de primera línea de lactantes y niños pequeños, velando
- La derivación a un centro de salud u hospital está indicada en niños pequeños que no puedan ingerir los medicamentos antimaláricos de manera fiable. Si se prevé una tardanza de más de 6 horas, se indica tratamiento previo con artesunato rectal.

Viajeros que regresan a países donde la enfermedad no es endémica

Malaria falciparum sin complicaciones:

- atovacuona más proguanil
- artemeter más lumefantrina
- dihidroartemisinina más piperaquina
- quinina más doxiciclina o clindamicina; todos los medicamentos se administrarán durante 7 días.

Malaria grave: El artesunato intravenoso (IV) debe usarse con preferencia a la quinina para el tratamiento de la malaria grave por *P. falciparum* y *P. vivax* en adultos

VIGILANCIA

Puesto de Notificación –PN

Es el lugar donde llegan enfermos febriles en busca de medicamentos antipalúdicos. Existen los “**oficiales**” que funcionan en centros asistenciales de Salud Pública y/o privados (Ministerio de Salud Pública, Atención Primaria de la Salud APS Instituto de Previsión Social, Centros Privados, Hospital Militar, etc.) y “**Colaboradores Voluntarios**” (CV), atendidos por personas ajenas a esos centros, que de manera gratuita se comprometen con el Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo SENEPA (a través del Auxiliar de Evaluación AE) en realizar esta labor en la localidad donde viven. Ambos forman la red de notificación **pasiva** de casos febriles, definición empleada para señalar que el enfermo acude al PN por su propia voluntad cuando se siente enfermo.

La notificación **activa** es cuando el funcionario (AE) o personal de Salud realiza una búsqueda de febriles en forma específica en un lugar determinado, pudiendo ser a consecuencia de un brote, a contactos de una persona enferma, una investigación activa, etc.

Canalización

El Auxiliar de Evaluación, en las rutinas de visitas domiciliarias debe realizar la canalización a la población sobre los Puestos de Notificación y APS, informando a los habitantes de la existencia y función de los mismos. Para que el PN y la APS sean productivos y proporcione la información adecuada y suficiente, es necesario que los habitantes de la localidad conozcan la ubicación de ellos y quién son los responsables por cada puesto.

Atención al palúdico

Una vez que la persona febril acude a un puesto de notificación y/o APS y se le realiza la toma de muestra de sangre para Gota Gruesa (dos láminas), una de las láminas debe ser trasladada al laboratorio del Hospital Distrital y la otra lámina al laboratorio zonal o central del SENEPA para su diagnóstico y confirmación. Los casos confirmados son tratados en forma oportuna de acuerdo a la especie del parásito.

El exámen parasitológico de gota gruesa debe realizarse en las siguientes situaciones:

- *A los casos sospechosos de paludismo que demanden atención.
- *Para detección de nuevos casos de paludismo, por búsqueda activa, en presencia de brotes o epidemias.
- * Personas provenientes del exterior de zonas endémicas (casos importados).

En zona endémica

- *A embarazadas en control prenatal, desde la primera cita en forma rutinaria.
- *A menores de cinco años con cuadro diarreico agudo, infección respiratoria aguda o anemia grave.
- *A recién nacidos, producto de madre con paludismo durante el embarazo, en el momento del parto y en los controles posteriores.
- *Para confirmación de diagnóstico de paludismo, en pacientes remitidos con ese diagnóstico.

En zona no endémica:

- *A donantes de sangre con antecedentes de paludismo y/o procedencia de zona endémica.
- *A todo caso sospechoso de paludismo.
- *A recién nacidos, producto de madre con paludismo durante el embarazo.

En casos especiales

- *A pacientes con evidencia epidemiológica de padecer paludismo pero con gota gruesa inicial negativa; repetir el examen cada 12 horas hasta las 48 horas.
- *A pacientes con gota gruesa inicial negativa pero con cuadro clínico sospechoso de paludismo, ó con antecedentes de medicación antipalúdica, o uso de antibióticos tales como tetraciclinas, clindamicina, trimetoprim sulfá, en los últimos 30 días.
- *A pacientes hospitalizados con paludismo grave ó complicada se les debe realizar monitoreo diario de la parasitemia hasta la desaparición de las formas asexuadas.

El seguimiento de control de los casos positivos se realiza al día siguiente al término de tratamiento, a los un mes, y cada mes hasta completar seis meses. Luego cada seis meses hasta cumplir los dos años.

PROCEDIMIENTO ANTE LA NOTIFICACIÓN DE UN CASO SOSPECHOSO, EN ÁREAS NO ENDÉMICAS.

Toma de muestra de sangre para gota gruesa y frotis

Se debe de tomar dos (2) muestras por persona.

Envío al laboratorio de hospitales distritales, regionales y /o SENEPA para su diagnóstico

Cabe destacar que el Senepa cuenta con sedes en diferentes distritos en el País, donde se puede depositar las muestras de gota gruesa tomadas y estos referir al Laboratorio más cercano.

Llenar la Ficha Clínica-Epidemiológica

Es de vital importancia el llenado del formulario para la evaluación y orientación de las medidas a tomar.

Búsqueda de Febriles en el área – toma de muestra si es necesario

Teniendo el resultado del diagnóstico laboratorial como positivo para Paludismo y determinado la especie, además hecha la investigación epidemiológica; es importante la búsqueda de febriles debiendo considerar el periodo de incubación intrínseca y extrínseca para la búsqueda de febriles en esa área. Intrínseca para *P. falciparum* es 7 a 14 días, para *P. vivax* es de 8 a 14 días, la extrínseca es de 8 a 12 días. (en promedio).

INTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

FORMULARIO EP-2

Nombre: Registro diario de las muestras de sangre tomadas en búsqueda activa.

Objetivo: Registrar datos personales, epidemiológicos y resultado de los **exámenes laboratoriales** de grupos de personas a quienes los AE les han tomado las muestras.

DESCRIPCION DEL LLENADO

HOJA N°: Registrar en números correlativos para cada localidad.

LOCALIDAD: Registrar el nombre de la localidad que se está encuestando, seguido del nombre y número de escuela y otra institución si es el caso. Al final registrar el número de habitantes de esa localidad.

MUNICIPIO Y DEPARTAMENTO: Registrar lo que corresponde a la localidad encuestada.

CLAVE Y NOMBRE A.E.: Registrar la clave, el nombre y el apellido correspondiente al funcionario que realiza la encuesta.

SEMANA N°: Registrar en número de la semana correspondiente.

FECHA: Anotar el día, mes y año de realización de la encuesta.

DATOS DEL ENCUESTADO: Es la persona a quien se le toma la muestra de sangre.

EDAD: Registrar en número de la edad, si son menores de un año, a continuación del número especificar "meses".

SEXO: Registrar con **M** o **F** según sea masculino o femenino.

OCUPACION: Registrar a que actividad se dedica.

DISTRITO: Registrar a que distrito pertenece el encuestado/a.

LOCALIDAD DONDE VIVE: Registrar el nombre de la localidad donde reside regularmente el encuestado.

NOMBRE DEL JEFE DE FAMILIA: Registrar el nombre del jefe de familia.

INDIGENE: Marcar con una X si el/a encuestado/a es indígena.

EMBARAZADA: Si la encuestada está embarazada marcar con una X

HISTORIA FEBRIL

ACT.: (Fiebre actual) Marcar con una "X" en esta columna, si el encuestado está o ha tenido fiebre en los últimos 4 días.

REC.: (Fiebre reciente) Marcar con una "X" en esta columna, si el encuestado ha tenido fiebre en un lapso mayor a 4 y menos de 60 días.

NO FEB.: (No febriles) Marcar con una "X" en esta columna, si el encuestado no tubo fiebre en los últimos 60 días.

Si el encuestado tubo antes paludismo, se registrará SI o NO, según la respuesta en la columna de ACT., si es afirmativo al lado se registrará el día, mes y año del último ataque.

MEDICAMENTO: Cantidad de medicamento entregado al paciente.

LOCALIDAD: Se registrará la localidad donde el encuestado residió 15 días antes del ataque actual. Este espacio se llenará para cada persona. Si la persona encuestada salió o no de la localidad donde reside en los últimos 15 días, anotar la respuesta: SI SALIO y se registrarán los nombres de las localidades donde estuvo; NO SALIO si no salió del lugar.

N° DE LÁMINAS: Registrar el número que el laboratorista asigna a la muestra recibida.

RES. LAB.: El laboratorista registrará los resultados obtenidos en las columnas de POSITIVOS o NEGATIVOS.

POS.: Si la muestra es positiva, marcará con una "X" en rojo en esta columna, especificando la especie y densidad.

NEG.: Si la muestra resultado negativa, marcará con una "X" en azul en esta columna.

TOTALES: Se anotarán las sumas de las columnas correspondiente a la historia febril, n° de habitantes, n° de casas visitadas y los resultados *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* y *mixto* a fin de relacionar los positivos con la historia febril.

LABORATORIO: SEDE: Registrar el n° de la zona y la localidad donde está instalado el laboratorio.

FECHA DE RECEPCION: FECHA DE EXÁMEN: Registrar el día, mes y año en que se recibió y examinaron las muestras.

MICROSCOPISTA: El microscopista que realiza el exámen registrará su nombre y apellido seguido de su media firma.

MANEJO Y ARCHIVO

- Este formulario será llenado en duplicado por el personal encuestador y enviará en la brevedad posible junto con las muestras de sangre al laboratorio

Ficha de notificación de Síndrome febril agudo



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

Presidencia de la República del Paraguay



VIGILANCIA DE SÍNDROME FEBRIL AGUDO

Definición de caso: Persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre de menos de siete (7) días de duración sin foco aparente.

SOSPECHA CLÍNICA EPIDEMIOLÓGICA Enumerar por prioridad diagnóstica.

1. 654 Paludismo () 2. A90 Dengue () 3. A95.9 Fiebre Amarilla () 4. A27.9 Leptospirosis () 5. A98.5 Hantavirus () 6. Otros.....

DATOS DEL NOTIFICANTE:

7. Institución: 8. Nombre del Notificante:

9. N° de Historia Clínica: 10. Fecha de notificación: ____/____/____

DATOS DEL PACIENTE

11. Apellidos y nombres: 12. Fecha de nacimiento:/...../..... 13. CI:

14. Edad: 15. Sexo: M () F () 16. Domicilio:

17. Teléfono: 18. Departamento: 19. Distrito:

20. Localidad/Barrio: 21. Urbano () Rural ()

DIBUJAR EL CROQUIS PARA UBICAR LA VIVIENDA



DATOS CLINICOS

22. Hospitalizado () Ambulatorio () 23. Fecha de hospitalización:/...../..... 24. Fecha de la consulta:/...../.....

Fiebre: referida () graduada () 25. Temperatura (.....°C) 27. Fecha de inicio:/...../..... 28. Fecha de término:/...../.....

SÍNTOMAS/SÍNDROME	(1) SI	(6) NO	(999) gn	SÍNTOMAS	(1) SI	(6) NO	(999) gn	SÍNTOMAS	(1) SI	(6) NO	(999) Ign
29. Cefalea				39. Inyección conjuntival				49. Sind. Meningeo			
30. Mialgias				40. Edema bipalpebral				50. Petequias			
31. Artralgias				41. Disnea				51. Púrpura			
32. Dolor retro-ocular				42. Taquipnea				52. Epistaxis			
33. Exantema				43. Prurito				53. Gingivorragia			
34. Náuseas				44. Vómitos				54. Hemoptisis			
35. Shock				45. Hepatomegalia				55. Melena			
36. Dolor abdominal continuo				46. Esplenomegalia				56. Ictericia			
37. Dolor abdominal intermitente				47. Oligoanuria				57. Vómitos negros			
38. Tos				48. Sind. Confusional				58. Hemorragia Pulmonar			
59. Otros											

Presión Arterial: 60. MIN..... 61. MAX..... 62. Pulso:/min. 63. FR...../min 64. Prueba de lazo: POS() NEG ()

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

65. Ocupación..... 66. Lugar (Localidad)..... 67. Rural () Urbano ()

68. Viaje durante los últimos 15 días? SI () NO () 69. Fecha:/...../..... 70. Lugar (Localidad).....

71. Estuvo en el campo, monte? SI () NO () 72. Fecha:/...../..... 73. Lugar (Localidad).....

Tuvo un cuadro similar anterior? SI () NO () 74. Fecha:/...../..... 75. Diagnóstico del cuadro anterior:

Paludismo () Dengue () Fiebre Amarilla () Leptospirosis () Hantavirus () 77. Otros.....

78. Hay casos similares actualmente en su entorno? SI () NO () Ignora (999) 79. Vecindario () Trabajo ()

Riesgo Social : 80. Vive solo SI () NO () 81. Vive en aire de difícil acceso a un centro hospitalar SI () NO ()

82. Pobreza extrema SI () NO ()

Condiciones co-existentes: 83. Embarazo SI () NO () 84. Diabetes SI () NO () 85. Inmunocompromiso SI () NO ()

86. Otros.....

87. Vacuna anti amarilliza: SI () NO () Ingora (999) 88. Fecha de vacunación:/...../..... 89. Servicio de Salud:

DATOS DE LABORATORIO

90. Hto:.....%	91. GB:...../mm	92. Fórmula:...../.....	93. Plaq:...../mm ³	94. VSG:.....mm
95. Fecha del hemograma:				
Fecha toma de muestra para conformación				
		1° Muestra		2° Muestra
96. Paludismo	Positivo () Negativo ()	No se testó ()	97.	98.
99. Dengue	Positivo () Negativo ()	No se testó ()	100.	101.
102. Fiebre Amarilla	Positivo () Negativo ()	No se testó ()	103.	104.
105. Leptospirosis	Positivo () Negativo ()	No se testó ()	106.	107.
108. Hantavirus	Positivo () Negativo ()	No se testó ()	109.	110.

CIERRE DEL CASO

111. Diagnóstico o clasificación final 854 Paludismo () A27.9 Leptospirosis () A98.5 Fiebre Amarilla ()

113. Fecha de diagnóstico:/...../..... A90 Dengue () A98.5 Hantavirus () 112. Otros ()

114. Egreso: Alta () Traslado () Obito () 115. Fecha:/...../.....

ATENCIÓN!!!!

Cuando sospechar MALARIA O PALUDISMO?

Personas que provienen o han realizado viajes a países endémicos como Brasil, Haití y países del continente Africano y presentan síntomas compatibles con la enfermedad como ser:

*fiebre (frecuentemente intermitente)

*escalofríos (sudoración y temblor)

*dolor de cabeza

*dolor de músculos y articulaciones

*vomito



Realizar gota gruesa



Observación microscópica



Tratamiento

El Paraguay se encuentra en un proceso de certificación de país libre de transmisión, por tanto ha implementado un sistema de vigilancia exhaustivo en diferentes puntos de entrada al territorio nacional

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ministerio de Salud Pública y Bienestar social. 2011. Manual de Diagnóstico Microscópico de la malaria.

Aramburú-Guarda J, Asayag CR, Witzig R 1999. *Malaria Reemergence in the Peruvian*

Amazon Region. Emerging Infectious Diseases, 5 (2): 209-215.

Magris M, Rubio-Palis Y, Menares C, Leopoldo Villegas 2007. *Vector bionomics and malaria transmission in the Upper Orinoco River, Southern Venezuela*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 102(3): 303-311

Alves, F.P., Durlacher, R.R., Menezes, M.J., Krieger, H., Silva, L.H., Camargo, E.P., 2002. *High prevalence of asymptomatic Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infections in native Amazonian populations*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 66, 641–648

Alves, F.P., Gil, L.H., Marrelli, M.T., Ribolla, P.E., Camargo, E.P., Da Silva, L.H., 2005. *Asymptomatic carriers of Plasmodium spp. as infection source for malaria vector mosquitoes in the Brazilian Amazon*. J. Med. Entomol. 42, 777–779.

Coura JR, Ladeia-Andrade S, Suárez-Mutis MC 2006. *A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic Plasmodium infection – a review*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz,

Da Silva-Nunes M, Ferreira UM 2007. *Clinical spectrum of uncomplicated malaria in semi-immune Amazonians: beyond the “symptomatic” vs “asymptomatic” dichotomy*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 102(3): 341-347

ARRÓSPIDE N, PURAY M, GUZMÁN E, VERANO M, MEDINA DEL ROSARIO
WHO. Malaria Rapid Diagnostic Test Performance Results of WHO product testing of malaria .

WHO. Universal access to malaria diagnostic testing. An operational manual. 2011
World Health Organization (1995) A rapid dipstick antigen capture assay for the diagnosis of falciparum malaria. WHO/MAL/95.1072.

World Health Organization (2000) New Perspectives Malaria Diagnosis. WHO/MAL/2000.1091
ARRÓSPIDE N, GUTIERREZ S, YLQUIMICHE L, HERMEREGILDO Y, PALACIOS A,

World Health Organization. Uso de las pruebas rápidas en el diagnóstico de la malaria. 2ª edición. 2006.

Organización Panamericana de la Salud .Directrices para el tratamiento de la malaria. 2ª edición .2011.

