

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.47953>

Perfil clínico y parasitológico de la malaria por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* no complicada en Córdoba, Colombia

Clinical and parasitological profiles of patients with non-complicated Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria in northwestern Colombia

Angélica Knudson-Ospina¹ • Ricardo Sánchez-Pedraza² • Manuel Alberto Pérez-Mazorra³ • Liliana Jazmín Cortés-Cortés³ • Ángela Patricia Guerra-Vega⁴ • Rubén Santiago Nicholls-Orejuela³

Recibido: 18/12/2014 Aceptado: 22/02/2015

¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Microbiología - Bogotá, D.C. - Colombia.

² Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Psiquiatría - Bogotá, D.C. - Colombia.

³ Instituto Nacional de Salud - Grupo de Parasitología - Bogotá, D.C. - Colombia.

⁴ Instituto Nacional de Salud - Grupo de Bioquímica y Biología Celular - Bogotá, D.C. - Colombia.

Correspondencia: Angélica Knudson-Ospina. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio 471, oficina 304A. Teléfono: +57 1 3165000, extensión: 15016. Bogotá, D.C. Colombia. Correo electrónico: raknudsono@unal.edu.co.

| Resumen |

Antecedentes. En Colombia existen pocos estudios que buscan encontrar diferencias clínicas y parasitológicas en la malaria causada por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*.

Objetivo. Describir el perfil clínico y parasitológico de las malarías por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* no complicadas en Tierralta, Córdoba, Colombia.

Materiales y métodos. Se evaluaron pacientes con paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* según los protocolos estandarizados por la Organización Panamericana de la Salud y se recolectó información clínica y parasitológica. De igual forma, se utilizó análisis multivariado por correspondencias múltiples para describir diferentes perfiles de pacientes con paludismo no complicado por estas dos especies antes de recibir tratamiento.

Resultados. Se evaluaron 112 pacientes con edad entre 6 y 64 años, 59 (52.7%) con *Plasmodium falciparum* y 53 (47.3%) con *Plasmodium vivax*. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre en 111 pacientes (99.1%; IC 95%: 81.5-100), sudoración en 105 (93.8%; IC 95%: 76.7-100) y dolor osteomuscular en 105 (93.8%; IC 95%: 76.7-100).

Se presentaron con mayor frecuencia, y con diferencia significativa, en las infecciones por *Plasmodium falciparum*:

diarrea en 18 pacientes (30.5%; IC 95%: 18.1-48.2); decaimiento en 49 (83%; IC 95%: 61.4-109.8); palidez palmar en 39 (66.1%; IC 95%: 47-90.4) y sequedad de mucosas en 12 (20.3%; IC 95%: 10.5-35.5). El escalofrío se presentó con mayor frecuencia en *Plasmodium vivax* (98.1%; IC 95%: 73.4-128.1). El análisis multivariado agrupó las variables en cuatro perfiles distintos de presentaciones clínicas así: 1) síntomas clínicos y su relación con el recuento parasitario, 2) características clínicas en relación con la edad y sexo, 3) antecedentes de malaria en relación con características demográficas y clínicas y 4) especie del parásito en relación con antecedentes, clínica y variables demográficas.

Conclusión. Se identificaron algunas diferencias clínicas entre los enfermos con *Plasmodium vivax* y los enfermos con *Plasmodium falciparum*, y las variables estudiadas se agruparon en cuatro perfiles que permiten una variedad de interpretaciones.

Palabras clave: Malaria; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; Análisis multivariado; Síntomas clínicos; Colombia (DeCS).

Knudson-Ospina A, Sánchez-Pedraza R, Pérez-Mazorra MA, Cortés-Cortés LJ, Guerra-Vega AP, Nicholls-Orejuela RS. Perfil clínico y parasitológico de la malaria por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* no complicada en Córdoba, Colombia. Rev. Fac. Med. 2015;63(4):595-607. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.47953>.

Summary

Background. There are few studies in Colombia that have aimed at finding clinical and parasitological differences between *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria.

Objective. To describe the clinical and parasitological profile of non-complicated malaria caused by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in Tierralta, Córdoba, Colombia.

Materials and Methods. Patients with non-complicated malaria caused by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* were evaluated according to standardized protocols recommended by the Pan American Health Organization. Both clinical and parasitological information was collected. A multiple correspondence multivariate analysis was used to describe the different profiles of patients suffering non-complicated malaria caused by these two species before the administration of the required treatment.

Results. One hundred and twelve patients aged 6 to 64 were evaluated, 59 (52.7%) suffering *Plasmodium falciparum* malaria and 53 (47.3%), *Plasmodium vivax* malaria. The most frequent symptoms were fever in 111 (99.1%; 95% CI: 81.5- 100), sweating in 105 (93.8%; 95% CI: 76.7-100) and musculoskeletal pain in 105 (93.8%; IC 95%: 76.7-100). Regarding the *Plasmodium falciparum* infections there was a higher frequency, with significant difference, in the following clinical manifestations: diarrhea: 18 patients (30.5%; 95%: 18.1-48.2); asthenia: 49 patients (83%; 95% CI: 61.4-109.8); palmar pallor: 39 patients (66.1%; 95% CI: 47-90.4); mucosal dryness: 12 patients (20.3%; 95%CI: 10.5-35.5). The chills appeared with higher frequency in *Plasmodium vivax* malaria (98.1%; 95%CI: 73.4-128.1). The multivariate analysis grouped the variables into four different profiles of clinical presentations: Clinical symptoms and their relation to the parasite count; clinical characteristics in relation to age and sex; history of malaria regarding demographic and clinical characteristics; and parasite species in relation to historic, clinical and demographic variables.

Conclusions. Some clinical differences between patients with *Plasmodium vivax* and patients with *Plasmodium falciparum* were identified and the studied variables were grouped into four profiles which allow for a variety of interpretations.

Keywords: Malaria; Plasmodium Falciparum; Plasmodium Vivax; Multivariate Analysis; Signs and Symptoms; Colombia (MeSH).

.....
Knudson-Ospina A, Sánchez-Pedraza R, Pérez-Mazorra MA, Cortés-Cortés LJ, Guerra-Vega AP, Nicholls-Orejuela RS. [Clinical and

parasitological profiles of patients with non-complicated Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria in northwestern Colombia]. Rev. Fac. Med. 2015;63(4):595-607. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.47953>.

Antecedentes

La malaria es un problema de salud pública en la gran mayoría de los países ubicados en zonas tropicales del mundo. Por estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se calculó que en el año 2013 se presentaron 198 millones de casos nuevos y 584000 muertes en el mundo, siendo *Plasmodium falciparum* la especie más frecuente causante de enfermedad y muerte por malaria complicada, con una tasa de mortalidad en pacientes complicados entre 10 y 50%; *P. falciparum* está asociado al 95% de los casos mortales por malaria en el mundo (1).

En la subregión de los países de las Américas y el Caribe, 74% de los casos de malaria son causados por infecciones por *P. vivax*; entre los años 2000 y 2011 ocurrió una reducción de 70% en las muertes y 60% de los casos presentados (2). Colombia aporta cerca de 13.1% de los casos de malaria en la subregión de los países de las Américas y el Caribe, mientras que el 85% del territorio nacional, el cual alberga aproximadamente 60% de la población, se encuentra en algún riesgo de transmisión de malaria, con un promedio de aproximadamente 77000 casos por año en el último quinquenio (3,4).

La infección causada por cualquiera de las especies de *Plasmodium* en humanos puede desencadenar un cuadro febril acompañado de una variedad importante de síntomas, los cuales no son exclusivos de la malaria (5). En ocasiones, las infecciones pueden cursar de forma asintomática, generar enfermedad con muy poca sintomatología, con un cuadro clínico complicado o llegar a convertirse enfermedad mortal (5-7).

Cuando la infección desencadena enfermedad sintomática, los principales síntomas de la malaria son fiebre, escalofrío y sudoración, acompañados o no de cefalea, emesis, diarrea, malestar general, mialgias, decaimiento, entre otros (5). La fiebre puede tener una periodicidad cíclica o presentar un patrón irregular (5). Las manifestaciones clínicas se presentan habitualmente después de un periodo de incubación que puede ir entre 7-30 días posteriores a la picadura infectante de una hembra del género *Anopheles* (5-7).

Una de las diferencias biológicas importantes entre *P. vivax* y *P. falciparum* es el periodo de incubación, un poco

más prolongado en la infección por *P. vivax*, entre 10-21 días y en ocasiones puede prolongarse hasta varios años (8). Las infecciones por *P. vivax* habitualmente tienen un curso benigno y baja letalidad, aunque se han descrito casos de malaria complicada por este parásito; incluso Naing *et al.* (9), como resultado de un meta-análisis, mostraron que puede causar malaria severa en la misma proporción que *P. falciparum* (9). En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* pueden presentarse recaídas relacionadas con la persistencia de formas latentes en el hígado (hipnozoítos) que pueden activarse semanas o meses después de la infección inicial (5,6).

El estado inmunológico en el hospedero humano es otro factor determinante en las manifestaciones clínicas de la malaria, especialmente en los adultos residentes en zonas geográficas clasificadas como de moderada a intensa transmisión. Con el paso de los años, los individuos expuestos a la malaria en estas zonas adquieren cierto nivel de protección contra la infección, lo cual reduce el riesgo de desarrollar una forma complicada de la enfermedad, sin conferir protección completa contra la infección (10,11). Es por esto que el mayor porcentaje de muertes ocurre en población infantil en el continente africano, catalogado como de intensa transmisión, mientras en zonas de baja transmisión, como en Colombia —donde se espera una baja inmunidad en la población—, todos los grupos de edad están bajo riesgo similar de desarrollar manifestaciones clínicas y formas complicadas (5,6,12).

Finalmente, es bien conocido que la malaria causada por *P. falciparum* puede progresar a una enfermedad complicada, la cual incluso puede conducir a la muerte si no es tratada en las primeras 24 horas. Los pacientes con enfermedad complicada pueden presentar una o varias formas clínicas como anemia grave, malaria cerebral, dificultad respiratoria, entre otras (5,6,13).

Estas diferencias clínicas, epidemiológicas y parasitológicas en la presentación de la malaria hacen necesario el estudio de esta enfermedad en los contextos propios de cada región. El objetivo del presente estudio es describir el perfil clínico y parasitológico de los casos de malaria por *P. falciparum* y *P. vivax* no complicados en el departamento de Córdoba, una de las zonas del territorio colombiano en la cual la malaria es un problema de salud pública.

Materiales y métodos

Sitio de estudio

El estudio se realizó en Tierralta —latitud norte: 08°10'34", longitud oeste: 76°03'46"—, en la zona del Bajo Cauca-Alto

Sinú, al suroeste del departamento de Córdoba, considerada una región de alto riesgo de transmisión para malaria en Colombia por presentar índice parasitario anual (IPA) mayor de 10 (14-16). El estudio se realizó entre los meses de mayo y noviembre de 2006, en el marco de un estudio de eficacia de la combinación amodiaquina más sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* y de la cloroquina para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* (17).

Durante el periodo de estudio, en el año 2005 se informaron 29872 casos en Córdoba con un IPA de 43.5/1000, índice parasitario *P. vivax* (IVA) de 34.6/1000 e índice parasitario *P. falciparum* (IFA) de 8.4/1000 (18). En 2006 se informaron 17456 casos de paludismo por *P. vivax* y 4163 de paludismo por *P. falciparum* (17).

En los tres primeros periodos epidemiológicos de 2006 se presentaron en Tierralta 1193 casos de malaria por *P. vivax* (35.9%), 694 casos por *P. falciparum* (61.9%) y 42 casos de infección mixta (2.2%). De acuerdo con el número de habitantes de la zona rural de Tierralta, los índices maláricos en este municipio en 2005 fueron: IPA: 304/1000; IVA: 192/1000; IFA: 106/1000 (17).

Selección de los pacientes

La información de los pacientes incluidos en el presente análisis hace parte de un estudio de eficacia a los antimaláricos. Para realizar dicho estudio se contó con personal médico debidamente entrenado en la recolección de la información, reconocimiento de signos de peligro de malaria complicada y supervisión del tratamiento. Los datos consignados en el presente análisis corresponden a la información del día 0 (17). Los pacientes asistieron al puesto de diagnóstico de malaria en Tierralta, Córdoba.

Se recolectó información sobre variables demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes incluidos en los estudios de eficacia mencionados (17). Estos estudios se realizaron siguiendo los protocolos estandarizados por la OMS (19) y la OPS para evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento de la malaria sin complicaciones (20,21), con modificaciones en dos de los criterios de inclusión así: edad mayor de 2 años e infección única por *P. falciparum* o *P. vivax*, con parasitemia inicial entre 500 y 50000 parásitos por μ l de sangre. Para la definición de signos o síntomas de peligro o malaria grave, considerados como uno de los criterios de exclusión, se siguieron las definiciones establecidas por la OMS (20-22).

Al momento del ingreso al estudio, día 0, se aplicó — durante el examen físico practicado a cada paciente— un instrumento de recolección de información sobre antecedentes, síntomas y hallazgos clínicos, ítems que hacen parte de las variables analizadas en la sección de resultados del presente artículo.

La toma, preparación, elaboración y coloración de las muestras de sangre —gota gruesa— se realizaron según los procedimientos estandarizados por el Grupo de Parasitología del Instituto Nacional de Salud (23) y el control de calidad del estudio parasitológico fue realizado por el Grupo de Parasitología, Subdirección Red Nacional de Laboratorios, del Instituto Nacional de Salud.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio se efectuó con las herramientas numéricas convencionales —proporciones, medias, medianas, medidas de dispersión—, dependiendo de las características de cada variable. Los estimadores fueron calculados junto con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

La comparación de frecuencias entre las diferentes categorías se efectuó con la prueba exacta de Fisher; para estas pruebas de hipótesis se usaron niveles de significación del 5%.

Como análisis multivariado se utilizó el método de correspondencias múltiples, con el fin de estudiar la asociación entre variables fundamentalmente de tipo categórico. Este método permite configurar perfiles definidos por múltiples variables en términos de semejanza o proximidad de las diferentes modalidades (24), de tal forma que se logran identificar grupos con determinado significado clínico a partir de la combinación de las categorías de las variables e incluir su comportamiento cuando son continuas. El análisis también cuenta con la representación espacial bidimensional de los perfiles en un plano cartesiano con un polo positivo y uno negativo, en el cual es posible ubicar las diferentes modalidades de las variables. En este tipo de análisis se seleccionan dos grupos de variables: *activas*, definidas como aquellas que participan en la construcción de los ejes factoriales, y *suplementarias* o *ilustrativas*, que permiten enriquecer la interpretación de los ejes factoriales, una vez estos se han construido (25).

Con el fin de describir la posible asociación de las variables clínicas y epidemiológicas en pacientes con

malaria no complicada por *P. falciparum* o *P. vivax*, las infecciones relacionadas con antecedentes y características clínicas fueron tratadas como activas y la de la especie parasitaria se tomó como ilustrativa. La representación gráfica evidencia las agrupaciones de variables activas que conforman las diferentes tipologías. Estas figuras permiten observar cómo se proyectan, sobre cada uno de los factores o ejes, las variables activas, representadas por cuadrados rellenos y de diferentes tamaños, y la variable nominal ilustrativa, señalada con cuadros vacíos. El tamaño de estos cuadrados es proporcional a la contribución de cada modalidad sobre el factor —eje factorial— más representativo.

Los procedimientos estadísticos se efectuaron con el paquete estadístico SPAD 4®. Este paquete tiene como ventaja la incorporación de variables ilustrativas que se comportarán como suplemento al momento del análisis, además de permitir el estudio de variables categóricas con frecuencias bajas; es un programa bastante completo para realizar este procedimiento con salida de resultados (25).

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud y presentado, discutido y aprobado por parte de las autoridades departamentales de salud de Córdoba, al igual que por la Secretaría Municipal de Salud de Tierralta.

Para todos los procedimientos, incluyendo el diseño de los documentos de consentimiento y asentimiento, se tuvieron en cuenta las consideraciones éticas y los principios aceptados a nivel nacional e internacional (26-28). De acuerdo con estas normas, este estudio se consideró como de riesgo mínimo (27).

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento antimalárico de acuerdo con los esquemas oficiales establecidos por el Ministerio de la Protección Social vigentes en Colombia en 2006 (17).

Resultados

Se evaluaron en total 112 pacientes: 59 (52.7%) con malaria por *P. falciparum* y 53 (47.3%) con malaria por *P. vivax*; 80 de ellos (71.4%) eran hombres. 60 de los 112 pacientes (53.6%) provenían de zona urbana del municipio. La mediana de la edad fue de 20 años, con rango intercuartílico entre 16 y 29; 50% de los pacientes eran mayores de 20 años.

De los 112 pacientes 33 (29.5%; IC 95%: 21.2-38.8) refirieron haber presentado episodios de malaria seis meses atrás y el mismo porcentaje un año previo al episodio actual; 14 de los 112 pacientes (12.5%; IC 95%: 7-20.1) dijo haber sido hospitalizado por malaria en los últimos 12 meses. 3 de los 112 (2.7%; IC 95%: 0.6-7.6) requirieron manejo hospitalario en esta ocasión y para 12 de los 112 (10.7%; IC 95%: 5.7-18) el episodio actual fue el primer episodio de malaria en la vida.

La especie más frecuentemente diagnosticada en el episodio de malaria previo al actual fue *P. vivax* (55/112) (49.1%; IC 95%: 39.5-59.7). 100 de los 112 pacientes (89.2%; IC 95%: 82-94.3) dijeron no haber recibido ningún antimalárico antes de confirmar el diagnóstico, 9 (8%; IC 95%: 3.7-14.7) recibieron cloroquina y 1 recibió primaquina (0.9%; IC 95%: 0.02-4.9) antes de consultar. La mediana de tiempo de enfermedad antes de la consulta fue de 4 días, con un rango entre 3 y 5.5 días. Las distribuciones de las anteriores variables, de acuerdo con la especie parasitaria, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de los casos por especie y en el grupo general, según antecedentes indagados en los individuos con malaria en Tierralta, Córdoba 2006.

Antecedente	Infección por <i>P. falciparum</i> n=59 (100%) IC 95%	Infección por <i>P. vivax</i> n=53 (100%) IC 95%	Total n=112 (100%) IC 95%
Residencia			
Urbana	28 (47.5) 34.3-60.9	32 (60.4) 46-73.6	60 (53.6) 43.9-63.1
Rural	31 (52.5) 39.1-65.7	21 (39.6) 26.5-54	52 (46.4) 35-59.1
Antecedente de haber presentado por lo menos un episodio de malaria en la vida			
Sí	53 (89.8) 79.2-96.2	47 (88.7) 77-95.3	100 (89.3) 82-94.3
No	6 (10.2) 3.8-20.8	6 (11.3) 4.3-23	12 (10.7) 5.7-18
Último episodio de malaria			
Menos de un mes*	14 (23.7) 13.6-36.6	1 (1.9) 0.05-10.1	15 (13.4) 7.7-21.1
1-6 meses	12 (20.3) 11-32.8	21 (39.6) 26.5-54	33 (29.5) 21.2-38.8
7-12 meses	8 (13.6) 6-25	11 (20.8) 10.84-34.1	19 (17) 10.5-25.2
Más de un año	19 (32.2) 20.6-45.6	14 (26.4) 14.4-40.3	33 (29.5) 21.2-38.8
Primer episodio	6 (10.2) 3.8-20.8	6 (11.3) 4.3-23	12 (10.7) 5.7-18

Especie causante de malaria en el episodio previo			
<i>P. vivax</i>	22 (37.3) 25-50.8	33 (62.3) 47.9-75.2	55 (49.1) 39.5-58.7
<i>P. falciparum</i> *	23 (39) 26.6-52.6	7 (13.2) 5.5-25.3	30 (26.8) 18.9-36
Infección mixta	2 (3.4) 0.4-11.7	3 (5.7) 1.2-15.7	5 (4.5) 1.5-10.1
Primer episodio	6 (10.2) 3.8-20.8	4 (7.5) 2.1-18.2	10 (8.9) 4.4-15.8
NS/NR	6 (10.2) 3.8-20.8	6 (11.3) 4.3-23	12 (10.7) 5.7-18
Hospitalizaciones por malaria en los últimos 12 meses			
Sí	7 (11.9) 4.9-22.9	7 (13.2) 5.5-25.3	14 (12.5) 7-20.1
No	52 (88.1) 77.1-95.1	46 (86.8) 74.694.5	98 (87.5) 79.9-93
Hospitalización durante este episodio a causa de la malaria			
Sí	3 (5.1) 1.1-14.1	0 (0) 0-6.7	3 (2.7) 0.6-7.6
No	56 (94.9) 85.9-98.9	52 (98.1) 89.9-99.9	108 (96.4) 91.1-99
No aplica	0 (0) 0-6.1	1 (1.9) 0.05-10.1	1 (0.9) 0.02-4.9
Antimaláricos consumidos antes de la consulta			
Aralén (Cloroquina)	6 (10.2) 3.8-20.8	3 (5.7) 1.2-15.7	9 (8) 3.7-14.7
Ninguno	51 (86.4) 75-94	49 (92.5) 81.8-97.9	100 (89.3) 82-94.3
Primaquina	1 (1.7) 0.04-9.1	0 (0) 0-6.7	1 (0.9) 0.02-4.9
NS/NR	1 (1.7) 0.04-9.1	1 (1.9) 0.05-10.1	2 (1.8) 0.2-6.3

* Prueba exacta de Fisher $p < 0.05$ para las diferencias en cada variable entre los grupos de individuos infectados con *P. falciparum* y *P. vivax*. NS/NR: No sabe no responde. Fuente: Elaboración propia.

En la Tabla 1 también se destaca que se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos, siendo mayores las frecuencias en el grupo de pacientes con infección por *P. falciparum* en el caso de la categoría “menos de un mes” (Fisher $p = 0.03$) para la variable “último episodio de malaria” y para la categoría “*P. falciparum*” (Fisher $p = 0.023$) de la variable “especie causante de malaria en el episodio previo”.

La frecuencia de los hallazgos clínicos en el día de ingreso se presenta en la Tabla 2 y la Tabla 3. Los síntomas que se presentaron más frecuentemente en el día 0 fueron fiebre, escalofrío, sudoración y dolor osteomuscular; el signo más frecuente fue el decaimiento, seguido por palidez conjuntival y palidez palmar. En ningún paciente se encontró hepatomegalia.

Tabla 2. Distribución de casos por especie y en el grupo general, según síntomas indagados y signos evaluados en los individuos con malaria en Tierralta, Córdoba 2006.

Síntoma indagado	Infección por <i>P. falciparum</i> n=59 (100%) IC 95%	Infección por <i>P. vivax</i> n=53 (100%) IC 95%	Total n=112 (100%) IC 95%
Fiebre	58 (93.3) 90.9-99.9	53 (100) 93.3-100	111 (99.1) 95.1-100
Escalofrío*	51 (86.4) 75-94	52 (98.1) 89.9-99.9	103 (92) 85.3-96.3
Sudoración	56 (94.9) 85.9-98.9	49 (92.5) 81.8-97.9	105 (93.8) 87.6-97.5
Dolor osteomuscular	57 (96.6) 88.3-99.6	48 (90.6) 79.3-96.9	105 (93.8) 87.6-97.5
Dolor abdominal	38 (64.4) 50.9-76.5	25 (97.2) 33.3-61.4	63 (56.3) 46.6-65.6
Anorexia	55 (93.2) 83.5-98.1	48 (90.6) 79.3-96.9	103 (92) 85.3-96.3

Náuseas	44 (74.6) 61.6-85	37 (69.8) 55.7-81.7	81 (72.3) 63.1-80.4
Vómito	20 (33.9) 22.1-47.4	24 (45.3) 31.6-59.6	44 (39.3) 30.2-49
Diarrea*	18 (30.5) 19.2-43.9	4 (7.5) 2.1-18.2	22 (19.6) 17.7-28.2
Signo evaluado			
Paciente decaído*	49 (83.1) 71-91.6	34 (64.2) 44.4-89.6	83 (74.1) 65-81.9
Palidez conjuntival	39 (66.1) 52.6-77.9	28 (52.8) 35.1-76.4	67 (59.8) 50.1-69
Palidez palmar*	39 (66.1) 52.6-77.9	23 (43.4) 27.5-65.1	62 (55.4) 45.7-64.8
Mucosas secas*	12 (20.3) 11-32.8	1 (1.9) 0.05-105.1	13 (11.6) 6.3-19
Esplenomegalia	2 (3.4) 0.4-11.7	1 (1.9) 0.05-105.1	3 (2.7) 0.6-7.6
Hepatomegalia	0 (0) 0-6.1	0 (0) 0-69	0 (0) 0-3.2

* Prueba exacta de Fisher $p < 0.05$ para las diferencias en cada variable entre los grupos de individuos infectados con *P. falciparum* y *P. vivax*. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Distribución de casos por especie y en el grupo general, según signos evaluados en los individuos con malaria en Tierralta, Córdoba 2006.

Síntoma indagado	Infección por <i>P. falciparum</i> n=59		Infección por <i>P. vivax</i> n=53		Total n=112	
	Mediana	Rango*	Mediana	Rango*	Mediana	Rango*
Temperatura axilar (°C)	37.1	35.8-39.4	36.8	35-39.5	37.1	36.5-37.9
Parasitemia (parásitos/ µl de sangre. Asexual para <i>P. falciparum</i>)	4629	2149-8577	4554	2905-7922	3060	2546-8191
Edad	22	16-29	19	14-29	18.5	16-29
Días de enfermedad durante el actual episodio	4	3-6	4	3-5	3.9	3-5.5

* Rango intercuartílico. Fuente: Elaboración propia.

En el análisis multivariado con las técnicas de correspondencias múltiples, mediante el análisis del cambio de inercia en un gráfico de sedimentación de valores propios, se identificaron cuatro factores —ejes factoriales— que permitieron agrupar las

variables en tipologías o perfiles, descritos a continuación en la Tabla 4; allí las variables ilustrativas se señalan en negrilla y cursiva. Su ubicación en el polo del eje depende del sentido de su proyección, la cual se muestra en cada figura.

Tabla 4. Estructuras de los cuatro perfiles encontrados por medio del análisis multivariado.

Perfil	Polo negativo	Polo positivo
1. Síntomas clínicos frecuentes y su relación con el recuento parasitario	<p>Recuento parasitológico: 0-5000. Evolución del episodio de malaria: 16-20 días. Edad del paciente: 6-10 años. Sin antecedente de episodio de malaria en el último año. Ausencia de: náuseas y vómito, palidez conjuntival y palmar, decaimiento, sudoración, dolor abdominal, anorexia, mucosas secas y diarrea.</p>	<p>Recuento parasitológico: 10001- 20000. Antecedente de uso de antimaláricos tipo cloroquina. Edad del paciente: 16-20 años. Antecedente de episodio de malaria en el último año. Presencia de: náuseas y vómito, palidez conjuntival y palmar, decaimiento, sudoración, dolor abdominal, anorexia, mucosas secas y diarrea y escalofríos.</p>
2. Características clínicas en relación con la edad y sexo del paciente	<p>Varones entre 6-20 años. Evolución del episodio de malaria: 0-5 días. Temperatura axilar: 37.8°C-40°C. Presencia de: palidez conjuntival y palmar, decaimiento y mucosas secas. Ausencia de: náuseas, sudoración, dolor abdominal, diarrea y escalofríos.</p>	<p>Mujeres entre 21-30. Evolución del episodio de malaria: 6-10 días. Temperatura axilar: 35°C-37.7°C. Antecedente de uso de antimaláricos tipo primaquina. Presencia de: náuseas, sudoración, dolor abdominal, diarrea y escalofríos. Ausencia de: palidez conjuntival y palmar, decaimiento y mucosas secas.</p>
3. Antecedentes de malaria en relación con características demográficas y clínicas	<p>Mujeres entre 6-60 años. Residencia rural. Sin antecedente de uso de ningún antimalárico. Sin antecedente de episodio de malaria en el último año. Presencia de: decaimiento y dolor abdominal. Ausencia de: esplenomegalia.</p>	<p>Varones entre 16-30 años. Residencia urbana. Antecedente de uso de antimaláricos tipo cloroquina. Antecedente de episodio de malaria en el último año. Presencia de: esplenomegalia. Ausencia de: decaimiento y dolor abdominal.</p>
4. Especie del parásito en relación con antecedentes, hallazgos clínicos y variables demográficas	<p><i>Infección por P. falciparum.</i> Recuento parasitológico: 0-1000. Evolución del episodio de malaria: 6-10 días. Edad del paciente: 31-40 años. Residencia rural. Sin antecedente de episodio de malaria en el último año. Presencia de: palidez conjuntival y palmar, sudoración, dolor abdominal, diarrea y esplenomegalia. Ausencia de: náuseas y vómito y anorexia.</p>	<p><i>Infección por P. vivax.</i> Evolución del episodio de malaria: 0-5 días. Edad del paciente: 6-10 años. Residencia urbana. Antecedente de episodio de malaria en el último año. Presencia de: náuseas y vómito y anorexia. Ausencia de: palidez conjuntival y palmar, sudoración, dolor abdominal, diarrea y esplenomegalia.</p>

Fuente: Elaboración propia.

Perfil 1. Síntomas clínicos frecuentes y su relación con el recuento parasitario

En esta agrupación, la presencia de síntomas clínicos — náuseas, vómito, palidez conjuntival y palmar, decaimiento, sudoración, dolor abdominal, anorexia, mucosas secas, diarrea y escalofríos— se asoció con individuos entre 16 y 20 años de edad que habían consumido cloroquina, sin antecedentes

de haber sufrido de malaria en el año previo y con recuentos parasitológicos entre 10001 y 20000 parásitos/μl de sangre. Esto se ilustra en las Figura 1, 2 y 3, allí las variables activas se representan por cuadrados rellenos y de diferentes tamaños, y la variable nominal ilustrativa se señala con cuadros vacíos.

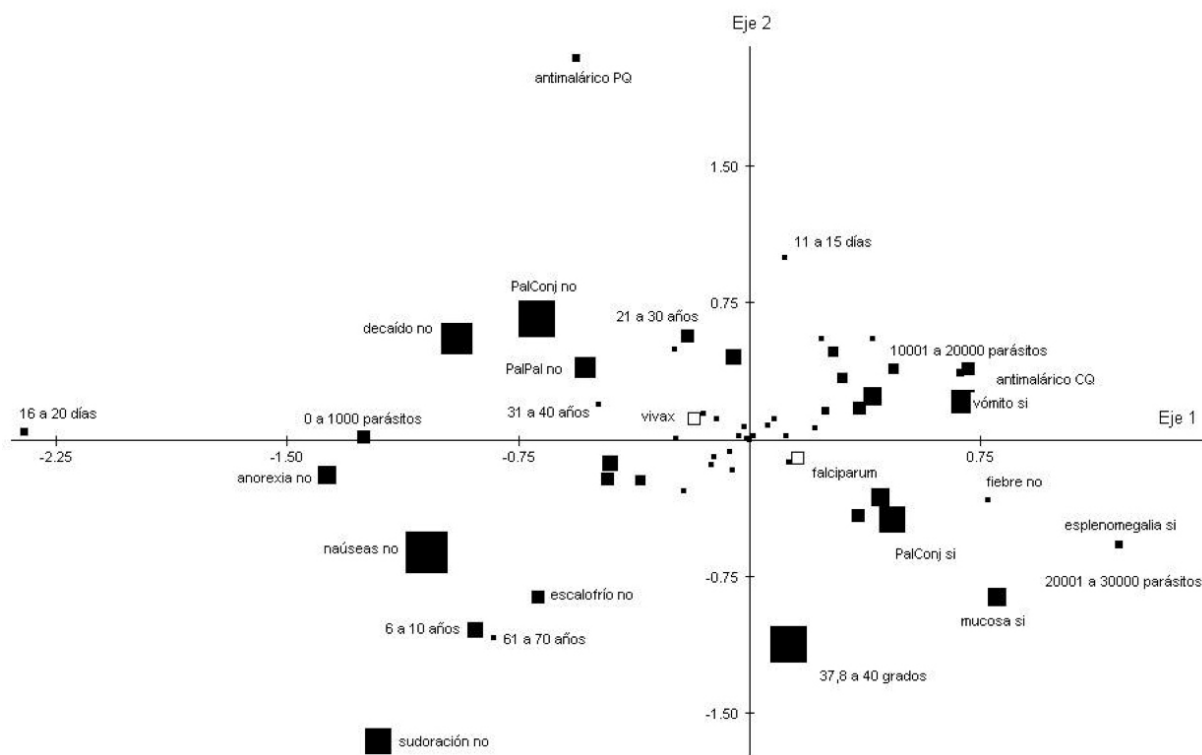


Figura 1. Representación gráfica de las modalidades sobre los dos primeros factores. Fuente: Elaboración propia.

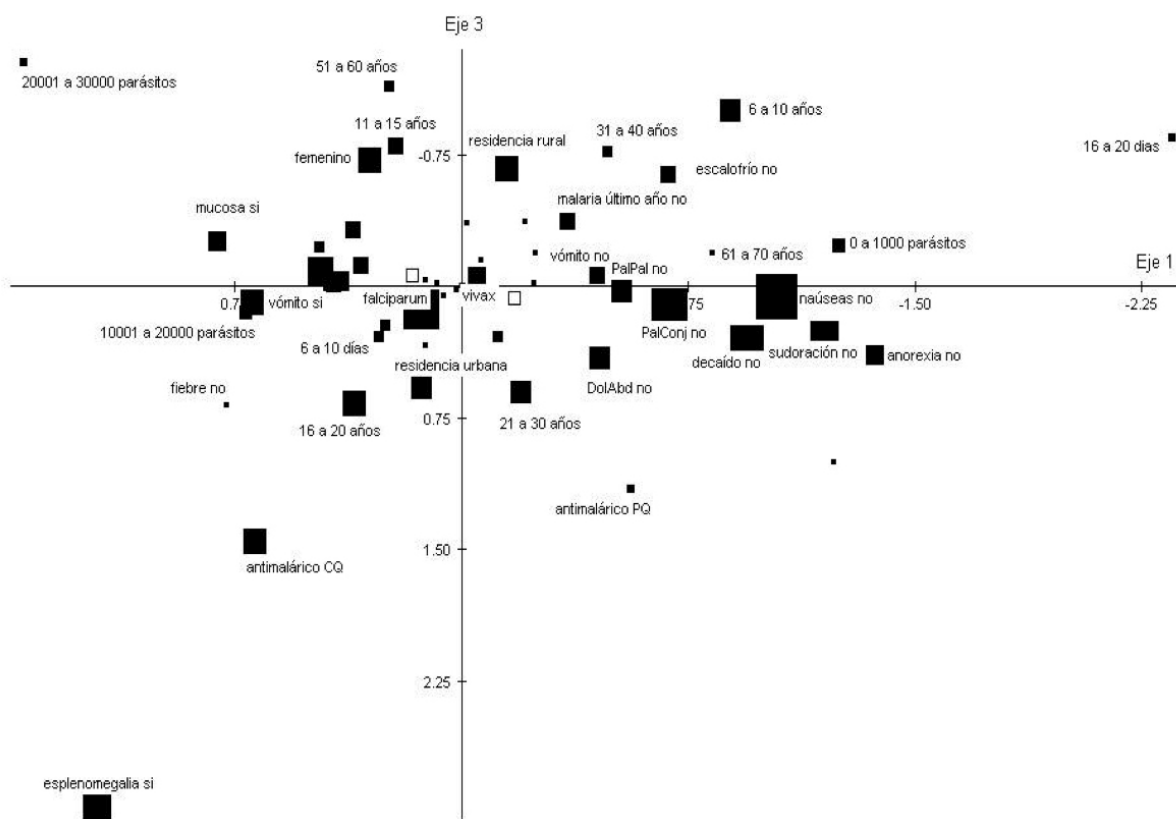


Figura 2. Representación gráfica de las modalidades sobre los factores uno y tres. Fuente: Elaboración propia.

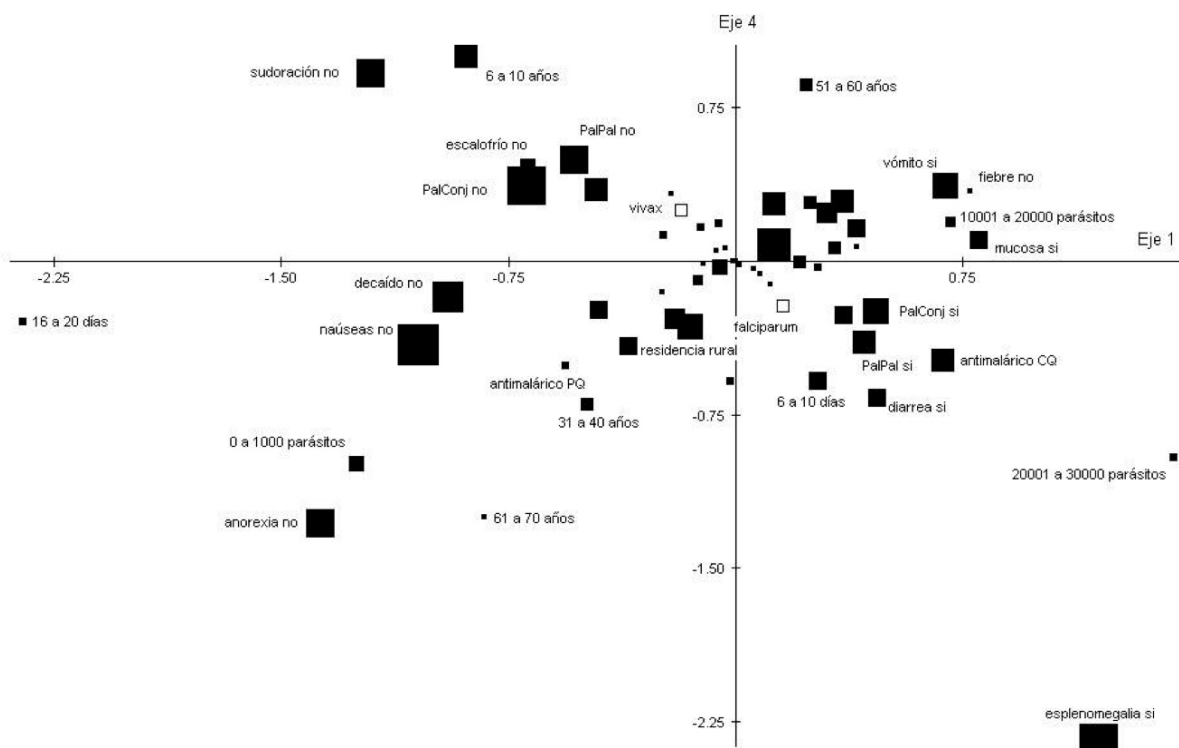


Figura 3. Representación gráfica de las modalidades sobre los factores uno y cuatro. Fuente: Elaboración propia.

Perfil 2. Características clínicas en relación con la edad y sexo del paciente

Agrupó a los pacientes en relación con la edad y el sexo: los niños y adolescentes varones (6-20 años) estaban febriles (37.8°C-40°C) y presentaban síntomas como palidez conjuntival y palmar, decaimiento y mucosas secas, en contraste con las mujeres adultas (21-30 años), quienes no se encontraban febriles y tendieron a presentar sintomatología como náuseas, sudoración, dolor abdominal, diarrea y escalofríos; además, ellas tenían como antecedente el uso de primaquina. Figura 1.

Perfil 3. Antecedentes de malaria en relación con características demográficas y clínicas

Esta tipología permitió diferenciar a las mujeres entre 6 y 60 años de edad residentes en área rural, sin antecedente de uso de ningún antimalárico, sin haber presentado malaria en el último año, solo con la presencia de decaimiento y dolor abdominal y sin esplenomegalia, en contraste con los varones entre 16 y 30 años residentes en área urbana, quienes consumieron cloroquina, sufrieron de malaria en el último año, no presentaban decaimiento, ni dolor abdominal y tenían esplenomegalia. Figura 2.

Perfil 4. Especie del parásito en relación con antecedentes, hallazgos clínicos y variables demográficas

En esta agrupación los pacientes con infección por *P. falciparum* presentaron recuentos parasitológicos entre 0 y 1000 formas asexuales/μl de sangre, eran adultos entre 31 y 40 años de edad, llevaban enfermos entre 6 y 10 días, residían en el área rural, no tenían antecedente de haber sufrido de malaria en el último año pero si presencia de signos y síntomas hemolíticos como palidez conjuntival y palmar y esplenomegalia, además de presentaban sudoración, dolor abdominal y diarrea y ausencia de otros síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y anorexia. De otra parte, están los niños entre 6 y 10 años residentes del área urbana, infectados con *P. vivax*, quienes llevaban enfermos entre 0 y 5 días, con el antecedente de haber sufrido de malaria en el último año, la presencia de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y anorexia y la ausencia de síntomas y signos de hemólisis como palidez conjuntival y palmar y esplenomegalia, además de no presentar sudoración, dolor abdominal, ni diarrea. Figura 3.

Discusión

Aunque se ha planteado que los hallazgos clínicos en malaria no son diagnóstico de infección por *Plasmodium*, a

menos que se correlacionen con los hallazgos de laboratorio (29), en el presente estudio se logró evidenciar diferencias entre el grupo de individuos infectados por *P. vivax* y los infectados por *P. falciparum*, de tal forma que la diarrea, el decaimiento, la palidez palmar y las mucosas secas fueron más frecuentes en el segundo grupo, mientras que el escalofrío fue más frecuente en los pacientes con infección por *P. vivax* (Fisher $p < 0.05$).

Además, los pacientes con infección por *P. falciparum* presentaron, con mayor frecuencia, un episodio previo de malaria en el último mes (Fisher $p = 0,03$), con diagnóstico de infección por este mismo parásito (Fisher $p = 0,023$), lo cual posiblemente se relaciona con la falla terapéutica al tratamiento antimalárico que se venía usando en esa época. Cabe recordar que, a partir del año 2000, el Ministerio de Salud de Colombia modificó el esquema de tratamiento de primera línea del paludismo no complicado causado por *P. falciparum*, y pasó de la combinación cloroquina con sulfadoxina-pirimetamina a la combinación de amodiaquina más sulfadoxina-pirimetamina, debido a las altas frecuencias de falla terapéutica al tratamiento (16). A pesar de ello, en muchas áreas endémicas del país se continuó utilizando cloroquina, sola o en combinación con sulfadoxina-pirimetamina, situación que se presentó hasta finales de 2003, debido a dificultades para la obtención de amodiaquina en cantidades suficientes para suplir la demanda nacional, razón por la cual muchas de las fallas al tratamiento eran debidas a las altas tasas de resistencia del parásito a la cloroquina registradas en esa época. Desde finales del año 2006 se vienen utilizando, como medicamentos de primera línea, combinaciones con derivados de la artemisinina para el manejo de la malaria no complicada por *P. falciparum* (16). Además, en este estudio se pudo observar que la mayoría de pacientes cuyo último episodio de malaria fue antes de un mes correspondieron a individuos infectados por *P. falciparum*, lo cual también concuerda con lo anteriormente discutido.

En el presente estudio, el análisis multivariado agrupó las variables en cuatro perfiles distintos de presentaciones clínicas así: Perfil 1. Síntomas clínicos y su relación con el recuento parasitario; Perfil 2. Características clínicas en relación con la edad y sexo; Perfil 3. Antecedentes de malaria en relación con características demográficas y clínicas y Perfil 4. Especie del parásito en relación con antecedentes, clínica y variables demográficas.

En un estudio previo, y a través del análisis multivariado, se lograron identificar perfiles de manifestaciones clínicas en pacientes con malaria no complicada causada por *P. falciparum* en Tierralta y Puerto Libertador, Córdoba entre el año 2002 y 2003 (30); los pacientes evaluados en dicho estudio presentaron con mayor frecuencia la tríada clásica

de sintomatología de esta enfermedad: escalofrío, fiebre y sudoración; entre 80 y 98% de los pacientes refirió, por lo menos, uno de los síntomas más frecuentes del cuadro clínico habitual del paludismo no complicado y 80.3% presentó decaimiento como signo clínico más frecuentemente encontrado (30). En dicho estudio, en el perfil 2 se describió el cuadro febril asociado a un tiempo corto de evolución de la enfermedad, semejante a lo descrito en el actual estudio en el perfil 2, en el cual se identificaron pacientes con los síntomas de la malaria pero agrupados por edad y sexo, presentando mayor sintomatología de tipo hemolítico —palidez conjuntival y palmar—, mucosas secas y fiebre en los niños y adolescentes varones; en contraste con las mujeres adultas, quienes no se encontraron febriles y manifestaron más síntomas gastrointestinales.

Se sabe que en zonas de alta y moderada endemicidad de malaria, la prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad, pasando de 10% en los primeros tres meses de vida, hasta alcanzar 80 a 100% en niños de 1 a 5 años; las mayores prevalencias de mortalidad se asocian a menores de 2 años. En la edad escolar se adquiere inmunidad protectora y en muchos habitantes permanentes de estas zonas se observa parasitemia asintomática en 75% de los escolares (29,31). En Colombia, clasificado como un país de baja endemicidad para malaria y por tanto con bajas frecuencias de inmunidad protectora en su población, el riesgo de infección grave y desarrollo de complicaciones es igual en todas las edades, inclusive en los adultos (16).

En el perfil 1 se identifican individuos mayores de 16 años, con sintomatología muy variada —náuseas, vómito, palidez conjuntival y palmar, decaimiento, sudoración, dolor abdominal, anorexia, mucosas secas, diarrea y escalofríos— y quienes, a pesar de no presentar episodios previos de malaria en el último año, dicen haber consumido cloroquina y cursan con recuentos parasitológicos elevados, mayores de 10000 parásitos/ μ l de sangre. En este perfil se logran percibir individuos sintomáticos con rangos de parasitemias altas, quienes recurren a la automedicación, conducta habitual en los habitantes de regiones en las cuales la malaria es endémica (32). Este perfil está relacionado con el perfil 3, en el cual se describen mujeres en un rango de edad más amplio, sin el antecedente de consumo de antimaláricos, procedentes de zona rural y con sintomatología muy discreta, en contraste con varones jóvenes procedentes de zona urbana, automedicados y prácticamente asintomáticos.

Aunque la frecuencia general de individuos que se automedicó fue baja (8.9%) en el presente estudio, para muchos autores esta práctica es un factor de riesgo en el desarrollo de formas complicadas de la enfermedad, sin

contar con el desarrollo de resistencia a los antimaláricos debido a la presión de selección sobre las poblaciones de parásitos, favoreciendo el mantenimiento de cepas de *Plasmodium* mutantes resistentes a los medicamentos (33,34). La automedicación es una práctica frecuente y se estima que más de la mitad de los medicamentos antimaláricos son consumidos por fuera de los esquemas de tratamiento oficial, gracias a las facilidades en la consecución de los mismos y a pesar de tener un alto costo en el mercado (32,34).

El perfil 4 describe dos agrupaciones particulares. En un grupo se encuentran los pacientes adultos entre 31 y 40 años de edad con infección por *P. falciparum*, con recuentos parasitológicos bajos —menores a 1000 formas asexuales/ μ l de sangre—, con un tiempo de evolución de la enfermedad entre 6 y 10 días, residentes en área rural, sin antecedente de malaria en los últimos 12 meses y con manifestaciones clínicas como palidez conjuntival y palmar, esplenomegalia, sudoración, dolor abdominal y diarrea. En el otro grupo se encuentran niños entre 6 y 10 años de edad, infectados con *P. vivax*, con un tiempo de evolución de la enfermedad corto entre 0 y 5 días, residentes del área urbana, con el antecedente de haber sufrido de malaria en el último año y presencia de náuseas, vómito y anorexia. Diversas investigaciones han demostrado que en las zonas epidemiológicamente inestables para malaria y en donde coexisten *P. falciparum* y *P. vivax*, la infección por *P. vivax* es característica de la población infantil, pero la exposición temprana de la infección no protege del desarrollo en el adulto de formas complicadas de la enfermedad cuando se produce la infección por *P. falciparum*, principalmente en casos de brotes epidémicos (31).

En Colombia, otros estudios reportan similitudes en signos, síntomas y frecuencias de presentación de los mismos, así como los antecedentes informados. Echeverri *et al.* (35), en un estudio llevado a cabo en el año 2001 en 104 pacientes infectados por *P. vivax* y procedentes de Turbo Antioquia, encontraron que la mayoría de los individuos eran hombres, procedentes de área rural y más de la tercera parte de ellos tenían historia de infecciones maláricas previas. En este mismo trabajo, y al igual que en el presente estudio, el tiempo de evolución de la enfermedad fue corto, con un promedio de 4 días, entre 91 y 99% de estos individuos presentaron fiebre, cefalea y escalofrío y los signos más frecuentes fueron palidez palmar (46%), ictericia (15%), hepatomegalia (17%) y esplenomegalia (12%) (35). En un estudio realizado por Tobón *et al.* (36) y llevado a cabo entre el año 2002 y el 2003 en Turbo, Antioquia, y Tumaco, Nariño, en 64 pacientes con malaria complicada por *P. falciparum* —casos— y en 135 individuos con malaria no complicada —controles—, 71% de los controles procedían de zona rural y la mitad tenía antecedente de infección malárica previa. Los síntomas más frecuentes en los controles fueron

fiebre, escalofrío y dolor de cabeza con frecuencias entre 98 y 91% y con un tiempo de evolución de la enfermedad más prolongado, pues 61% de ellos refirieron entre 4 y 14 días de enfermedad. En el 2008, un estudio de Carmona-Fonseca *et al.* (37) en 82 niños procedentes de Turbo y El Bagre, Antioquia, con infección por *P. vivax* encontró un cuadro clínico y paraclínico similar al de los adultos.

Al igual que en Colombia, en estudios realizados en otras partes del mundo los cuadros clínicos reportan signos y síntomas similares. En Guyana, en el año 1999, en un estudio realizado en 108 individuos, los síntomas más frecuentes fueron fiebre (100%), cefalea (86%) y escalofríos (69%), con un tiempo de evolución de la enfermedad mayor —13 días— antes de la consulta (38). En un hospital de Ghana en el año 2006, en 385 niños entre 1 y 4 años de edad se logró describir la fiebre como síntoma más frecuente (91.4%), seguido de palidez (67%) y debilidad (58.4%) (39).

Como limitaciones del presente estudio, puede mencionarse que, por ser los pacientes procedentes de un estudio *in vivo* de eficacia de los medicamentos antimaláricos, con rangos de parasitemia y manifestaciones clínicas como criterios de inclusión, se seleccionó un grupo particular de individuos con malaria no complicada, por lo cual pudo existir un sesgo de selección. También pudo ocurrir un sesgo de información, por cuanto muchas variables fueron medidas a través de reportes directos de los pacientes. De igual forma, se reconoce que el tamaño de muestra podría ser una limitante en el análisis, teniendo en cuenta que se evalúan perfiles que incorporan múltiples variables.

A pesar de estas potenciales limitaciones, las agrupaciones que se lograron establecer a través del uso de la metodología de análisis planteada en este estudio permiten dar una variedad de posibles interpretaciones, por demás interesantes. La metodología empleada permitió identificar algunas diferencias clínicas y parasitológicas, entre los enfermos con *P. vivax* y los enfermos con *P. falciparum*, así como la agrupación de variables en cuatro perfiles como se describió anteriormente.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan expresamente que durante la realización del presente trabajo no incurrieron en conflicto de interés alguno que pudiera haber afectado los resultados obtenidos.

Financiación

Este estudio fue cofinanciado con recursos del Fondo de Investigaciones en Salud, Ministerio de la Protección Social-

Colciencias, Proyecto Código 2104-04-16338, Contrato No. RC 363-2004, del Instituto Nacional de Salud y de la Secretaría Departamental de Desarrollo de la Salud de Córdoba.

Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa colaboración recibida por parte de la doctora Martha Lucia Peña y de todo el personal administrativo de la Secretaría Municipal de Salud de Tierralta, así como del doctor Eziquio Díaz, Director del Hospital San José de Tierralta. Muy especialmente agradecen la dedicación y trabajo de los señores Ender Hernández, David Vargas y José Luis Sierra, microscopistas encargados del diagnóstico en la sede de la secretaría municipal de salud de Tierralta, sin cuyo interés y activa participación hubiera sido imposible realizar este trabajo.

Referencias

- World Health Organization. From malaria control to malaria elimination: a manual for elimination scenario planning. Geneva: WHO; 2014.
- World Health Organization. World malaria report 2012. Geneva: WHO; 2012.
- Padilla-Rodríguez JC, Álvarez-Uribe G, Montoya-Araújo R, Chaparro-Narváez P, Herrera-Valencia S. Epidemiology and control of malaria in Colombia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2011;106(Suppl 1):114-22. <http://doi.org/3vp>.
- Restrepo CA. Informe final paludismo, año 2013. In Vigilancia y control en salud pública. Informe epidemiológico nacional 2012. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012.
- Warrell DA. Clinical features of malaria. In: Warrell DA, Gilles HM, eds. *Essential malariology*. 4th ed. London: Arnold; 2002. p. 191-205.
- World Health Organization. Malaria. Geneva: WHO Fact sheet No. 94; 2010 [cited 2014 Jul 24]. Available from: <http://goo.gl/fVwuNj>.
- Santa-Olalla Peralta P, Vázquez-Torres MC, Latorre-Fandos E, Mairal-Claver P, Cortina-Solano P, Puy-Azón A, et al. First autochthonous malaria case due to *Plasmodium vivax* since eradication, Spain, October 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(41):19684.
- White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. *Malar J*. 2008;7(Suppl 1):S8. <http://doi.org/fnpvnd>.
- Naing C, Whittaker MA, Nyunt-Wai V, Mak JW. Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria?: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;4(8):e3071. <http://doi.org/3vq>.
- Staalsoe T, Hviid L. The role of variant-specific immunity in asymptomatic malaria infections: maintaining a fine balance. *Parasitol Today*. 1998;14(5):177-8. <http://doi.org/fmsrs2>.
- Bousema JT, Gouagna LC, Drakeley CJ, Meutstege AM, Okech BA, Akim IN, et al. *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage in asymptomatic children in western Kenya. *Malar J*. 2004;3:18.
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edition. Geneva: WHO; 2010.
- World Health Organization. World Malaria Report 2013. Geneva: WHO; 2013 [cited 2014 Jul 24]. Available from: <http://goo.gl/VX9VdQ>.
- Instituto Nacional de Salud. Comportamiento por regiones de la malaria en el 2001. *Semana Epidemiológica*. 2002(01).
- Instituto Nacional de Salud. Situación de la malaria en Colombia, semana epidemiológica 44 del año 2003. *Semana Epidemiológica*. 2003;(44).
- Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Guía para la atención clínica integral del paciente con malaria. Bogotá, D.C.: Plan Nacional de Salud Pública; 2010 [cited 2014 Jul 24]. Available from: <http://goo.gl/6U46g0>
- Pérez MA, Cortés LJ, Guerra AP, Knudson A, Usta C, Nicholls RS. Eficacia de la combinación amodiaquina más sulfadoxina-pirimetamina y de la cloroquina para el tratamiento del paludismo en Córdoba, Colombia, 2006. *Biomédica*. 2008;28(1):148-59. <http://doi.org/68j>.
- Ministerio de la Protección Social. Informe Final de Malaria, Semanas 1-52. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2006.
- World Health Organization. Assessment and Monitoring of Antimalarial Drug Efficacy for the treatment of Uncomplicated *Falciparum* Malaria. Geneva: WHO; 2003.
- Organización Panamericana de la Salud, USAID, Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimaláricos (RAVREDA). 2003. Protocolo genérico para estudios *in vivo* de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas. Eficacia de la terapia con cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*. Washington, D.C.; [cited 2014 Jul 24]. Available from: <http://goo.gl/Kd72ui>.
- Organización Panamericana de la Salud, USAID, Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimaláricos (RAVREDA). 2003. Protocolo genérico para estudios *in vivo* de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas. Eficacia de la cloroquina para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*. Washington, D.C.; [cited 2014 Jul 24]. Available from: <http://goo.gl/9DzsZy>.
- World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94(Suppl 1):S1-90.
- Mendoza NM, Nicholls RS, Olano VA, Cortés LJ, Raad J. Manejo Integral de Malaria. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2000.
- Escoffier B, Pages J. Análisis factoriales simples y múltiples: objetivos, métodos e interpretación. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1990.
- Lebart L, Morineau A, Piron M. Statistique exploratoire multidimensionnelle. Paris: Dunod; 1995.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki-Ethical principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last revision. 52 nd WMA General Assembly. Edinburgh (Scotland): World Medical Association; 2000.

27. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por el cual se establecen normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá, D.C.; octubre 4 de 1993.
28. Colombia. Presidencia de la República. Decreto 2737 de 1989 (Noviembre 27): Por el cual se expide el código del menor. Bogotá, D.C.; Noviembre 27 1989.
29. **Luxemburger C, Nosten F, Kyle DE, Kirichroen L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ.** Clinical features cannot predict diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92(1):45-9. <http://doi.org/cn65gs>.
30. **Knudson A, Nicholls RS, Guerra AP, Sánchez R.** Perfiles clínicos del paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* en Córdoba, Colombia. *Biomédica.* 2007;27(4):581-93. <http://doi.org/7c2>.
31. **Marsh K.** Immunology of malaria. In: Warrell DA, Gilles HM, eds. *Essential malariology.* 4 ed. London: Arnold; 2002. p. 252-67.
32. **Foster S.** Treatment of malaria outside the formal health services. *J. Trop. Med. Hyg.* 1995;98(1):29-34.
33. **Pineda F, Agudelo CA.** Percepciones, actitudes y prácticas en malaria en el Amazonas Colombiano. *Rev. Salud Pública.* 2005;7(3):339-348. <http://doi.org/bjb5ds>.
34. **Carmona-Fonseca J.** La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 2. *Iatreia.* 2004;17(1):34-53.
35. **Echeverri M, Tobón A, Álvarez G, Carmona J, Blair S.** Cínical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 2003;45(1):29-34. <http://doi.org/c3dtcg>.
36. **Tobón A, Giraldo C, Piñeros J, Arboleda M, Blair S, Carmona-Fonseca J.** Epidemiología de la malaria falciparum complicada: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia, 2003. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2006;9(3):283-96. <http://doi.org/c3r2bx>.
37. **Carmona-Fonseca J, Correa-Botero AM, Uscátegui-Peñuela RM.** Relación entre vitamina A y alteraciones mucocutáneas y pilosas en niños de zonas palúdicas. *Iatreia.* 2008;21(1):21-32.
38. **Booth CM, Maclean JD.** Knowledge, Treatment-Seeking and Socioeconomic Impact of Malaria on the Essequibo Coast of Guyana. *Mc Gill J. Med.* 2000;6(1):17-25.
39. **Arrieta M y Portal DA.** Malaria en niños: factores clínico-epidemiológicos, pacientes internados en Hospital de Sunyani, Ghana. 2006. *Rev haban cienc méd.* 2010[cited 2014 Jul 24]; 9(1):72-78. Available from: <http://goo.gl/jRXvWh>.