



MINISTERIO  
DE SALUD

## Guía clínica para la atención integral de personas con malaria

San Salvador, El Salvador 2020



MINISTERIO  
DE SALUD

## Guía clínica para la atención integral de personas con malaria

San Salvador, El Salvador 2020



Está permitida la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o formato, siempre que se cite la fuente y que no sea para la venta u otro fin de carácter comercial. Debe dar crédito de manera adecuada. Puede hacerlo en cualquier formato razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen apoyo de la licencia.

La documentación oficial del Ministerio de Salud, puede Consultarse en el Centro Virtual de Documentación Regulatoria en: <http://asp.salud.gob.sv/regulacion/default.asp>

Edición: Unidad de Vigilancia de Enfermedades Transmitidas por Vectores

Ilustraciones o imágenes: Unidad de Vigilancia de Enfermedades Transmitidas por Vectores

Impresión:

Ministerio de Salud  
Calle Arce N° 827, San Salvador. Teléfono: 2591-7000  
Página oficial: <http://www.salud.gob.sv/>

## Autoridades

Dr. Francisco José Alabí Montoya  
Ministro de Salud *ad honórem*

Dr. Carlos Gabriel Alvarenga Cardoza  
Viceministro de Salud

Dra. Karla Marina Díaz de Naves  
Viceministra de Operaciones en Salud

### Equipo técnico

Ing. José Eduardo Romero	Unidad de Vigilancia de Enfermedades Transmitidas por Vectores
Dr. Kelvin Francisco Alfaro	
Dr. Carlos Roberto Torres B.	Dirección de Regulación y Legislación en Salud
Ing. René Cruz González	
Dr. Napoleón Eduardo Lara M.	

### Asesoría técnica

Dra. Blanca Escribano Ferrer	Organización Panamericana de la Salud en Washington
Dra. Camila Damasceno	Asesora de Organización Panamericana de la Salud en El Salvador

### Comité consultivo

Dra. Patricia Alberto	Dirección de Vigilancia en Salud
Dra. Blanca Romero de Santos	Región de Salud Oriental
Dr. Guillermo Santamaría	Región de Salud Paracentral
Dr. Ramón David Argueta	Región de Salud Central
Dra. Silvia Elena Larín	Región de Salud Metropolitana
Dr. Eddy Alberto Chacón	Región de Salud Occidental
Dr. Ernesto Bonilla	SIBASI Cabañas
Dr. Roberto Tejada	SIBASI La Paz
Dra. Flor de María Rivas de	SIBASI San Miguel
Dr. Juan Santos García	SIBASI La Libertad
Dr. Óscar Manzano	SIBASI Chalatenango
Dra. Ana Cecilia Díaz	UCSF Metalío
Dr. Mauricio Vásquez	UCSF San Marcos
Dr. José Reinaldo Henríquez	Epidemiólogo Hospital Militar Central
Dr. Francisco José Lemus	Coordinador Nacional de Epidemiología, DVS ISSS

## Índice

Acuerdo.....	7
I. Introducción.....	8
III. Objetivos.....	9
IV. Ámbito de aplicación.....	9
V. Contenido técnico.....	10
1. Agente infeccioso.....	10
2. Transmisión de la enfermedad.....	12
3. Manifestaciones clínicas .....	12
4. Diagnóstico .....	15
5. Diagnóstico diferencial.....	15
6. Diagnóstico etiológico.....	16
7. Tratamiento .....	18
7.1. Tratamiento para malaria no complicada por <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> y <i>P. knowlesi</i> .....	22
7.2. Tratamiento para Malaria no complicado por <i>P. falciparum</i> .....	23
7.3. Tratamiento para infecciones mixtas de malaria.....	23
7.4. Tratamientos recomendados para las formas de malaria grave (cualquier especie).....	25
8. Tratamiento de segunda línea.....	26
8.1. Tratamiento de segunda línea para <i>P. vivax u ovale</i> .....	28
8.2. Tratamiento de segunda línea para <i>P. falciparum</i> .....	28
9. Malaria en mujeres embarazadas.....	28
9.1. Malaria no complicada en embarazadas.....	28
9.2. Malaria grave en embarazadas.....	30
10. Seguimiento del paciente.....	30
11. Quimioprofilaxis.....	31
VI. Glosario.....	35
VII. Disposiciones generales.....	37
VIII. Vigencia.....	37
IX. Referencias bibliográfica.....	38
X. Anexos.....	39
Anexo 1. Ciclo biológico del parásito.....	39
Anexo 2. Escala Glasgow.....	40
Anexo 3. Evaluación del tratamiento.....	41
Anexo 4. Algoritmo de detección de casos sospechosos.....	42
Anexo 5. Definición de caso de malaria.....	42
Anexo 6. Formato de control y seguimiento al tratamiento antimalárico.....	43
Anexo 7. Generalidades del tratamiento de malaria grave.....	44
Anexo 8. Manejo de las complicaciones de malaria grave.....	46
Anexo 9. Cuidados de generales de enfermería.....	51
Anexo 10. Características farmacológicas de los antimaláricos de uso en El Salvador.....	52

## **Acuerdo n.º 1010**

### **EL ÓRGANO EJECUTIVO EN EL RAMO DE SALUD**

#### **CONSIDERANDO:**

I. Que el Código de Salud en los artículos 40, 41 numeral 4 y 43, y el Reglamento Interno del Órgano Ejecutivo en su artículo 42 numeral 2, establecen la facultad del Titular de esta Cartera de Estado de: organizar, reglamentar y coordinar el funcionamiento y atribuciones de todos los servicios técnicos y administrativos de sus dependencias, así como de dictar las normas pertinentes para la ejecución de las actividades relacionadas con la salud;

II. Que el mismo Código de Salud, en sus artículos 79, 129 y 130 establece que el Ministerio de Salud, debe dictar medidas para proteger a la población contra insectos, roedores, perros u otros animales que puedan transmitir enfermedades al ser humano, siendo tales medidas acciones de interés público, de carácter permanente, y para lo cual todas las instituciones públicas o privadas deben prestarle colaboración.

III. Que siendo la malaria una enfermedad potencialmente mortal, causada por parásitos que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*, y constituye un grave problema de salud pública mundial, sobre todo en los países pobres de las regiones tropicales; debe hacerse una abordaje a nivel nacional para su prevención, combate y tratamiento, por lo que se vuelve indispensable dictar una guía de atención para el diagnóstico y tratamiento de la malaria, aplicable a todo el Sistema Nacional Integrado de Salud, por parte del Ministerio de Salud, como ente rector de dicho Sistema.

**POR TANTO:** en uso de sus facultades legales, ACUERDA emitir la siguiente:

**Guía clínica para la atención integral de personas con malaria**

## I. Introducción

La presente guía clínica contiene el conjunto de recomendaciones e indicaciones necesarias para la estandarización de los procesos de atención en salud, para contribuir a la mejora continua de la calidad de atención. Su proceso de elaboración ha incluido la búsqueda bibliográfica de la información científica, el análisis y la adaptación local de acuerdo a los medicamentos establecidos en el Listado institucional de medicamentos esenciales del MINSAL, asimismo se ha desarrollado el análisis y discusión de los hallazgos, por parte de profesionales de los diferentes niveles involucradas en el proceso de atención a nivel nacional, proporcionando un instrumento útil para la optimización de recursos sanitarios.

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal causada por parásitos que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*, y constituye un grave problema de salud pública mundial, sobre todo en los países pobres de las regiones tropicales. La enfermedad causa muerte prematura, impone una pesada carga económica a los hogares pobres, restringe el crecimiento económico y mejoría de los estándares de vida de los países afectados. La malaria se multiplica en situaciones de crisis social y ambiental, donde los sistemas de salud son débiles y en las comunidades desfavorecidas. Se puede prevenir y curar, y gracias a los esfuerzos adicionales realizados en el actual contexto mundial, la carga de la enfermedad se está reduciendo notablemente en muchos lugares.

En 2019 inicia la elaboración del Plan para la Prevención del Restablecimiento de la Malaria en El Salvador, cuya implementación tiene como propósito prevenir el restablecimiento de la transmisión autóctona, manteniendo el estatus de país libre de malaria, garantizando la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado, la vigilancia y control vectorial focalizado.

La Guía clínica para la atención integral de personas con malaria, ha sido elaborada por el Ministerio de Salud en concordancia con los objetivos propuestos por OPS-OMS, que requieren mantener un sistema de salud muy eficiente que garantice, entre otros ítems:

- Detección temprana de casos (notificación obligatoria oportuna).
- Acceso temprano a un tratamiento apropiado de todos los casos de malaria con esquemas terapéuticos adecuados.
- Fortalecimiento de la vigilancia de malaria, acciones oportunas de evaluación y articulación con acciones de control vectorial.
- Actualización continua de los profesionales de la salud.

El propósito de esta guía es sistematizar los esquemas de tratamiento recomendados para ser suministrados en forma oportuna y completa para *Plasmodium*, en base a los medicamentos disponibles. Las recomendaciones que aquí figuran se basan en las últimas actualizaciones acerca de la enfermedad y su abordaje emitidas por organismos internacionales y nacionales y por reconocidos expertos, teniendo en cuenta la situación epidemiológica actual del país.



Estos esquemas podrán ser modificados en función de la evolución de la situación epidemiológica regional y local, de los cambios en las recomendaciones internacionales y de los nuevos hallazgos científicos relacionados a la enfermedad y sus posibles complicaciones.

El tratamiento es gratuito y garantizado por el Estado, y los establecimientos de salud deben asegurar que los casos sean tratados de acuerdo con esta guía.

## II. Objetivos

### General

- Proporcionar esquemas para el abordaje diagnóstico y tratamiento adecuado para los distintos tipos de malaria de acuerdo a las últimas actualizaciones y en armonía con la situación epidemiológica del país.

### Específicos:

- Adiestrar a los profesionales en salud en el uso adecuado del algoritmo de detección de casos sospechosos de malaria.
- Proporcionar a los profesionales en salud el esquema de diagnóstico y tratamiento de la malaria no complicada, mixta y grave
- Precisar en el tratamiento y manejo adecuado para la malaria, no complicada, mixta y grave.

## III. Ámbito de aplicación

La presente guía clínica será de carácter obligatorio para todo el personal del Sistema Nacional Integrado de Salud en todos los niveles de atención.

## IV. Contenido técnico

### 1. Agente infeccioso

Los agentes causales de la malaria son protozoarios intracelulares obligados del género *Plasmodium*; existen cuatro especies con reservorio humano: *Plasmodium vivax* (agente causal de la llamada fiebre terciana benigna), *Plasmodium falciparum* (que produce la fiebre terciana maligna), *Plasmodium malariae* (que es el agente etiológico de la fiebre cuartana) y *Plasmodium ovale* (que también produce fiebre terciana). En el sudeste de Asia se encuentra una quinta especie productora de la malaria en humanos, *Plasmodium knowlesi*, de tipo zoonótico con reservorio en primates no humanos (macacos), que produce fiebre diaria.

De los cinco plasmodios que causan malaria en humano, el *Plasmodium vivax* es el que tiene la distribución geográfica más amplia en todo el mundo y en particular en El Salvador.

En el ciclo de reproducción del *Plasmodium* se distinguen 2 etapas ver **anexo 1**:

- A. Etapa asexual o esquizogónica, que tiene lugar en el huésped vertebrado. En esta etapa, a su vez, se distinguen 2 ciclos:
  - Ciclo esquizogónico exoeritrocítico, que se efectúa en el hígado.
  - Ciclo esquizogónico eritrocítico dentro de los glóbulos rojos.
- B. Etapa sexual o esporogónica, que se produce en el mosquito.

#### A. Etapa asexual o esquizogónica

Durante su alimentación, la hembra *Anopheles* infectada inocula esporozoítos en el huésped humano. Los esporozoítos infectan las células hepáticas y maduran en esquizontes, que rompen y liberan merozoítos. Cabe destacar que en *P. vivax* y *P. ovale* pueden persistir formas latentes en el hígado (denominadas hipnozoítos) y causar recaídas al invadir el torrente sanguíneo semanas, o incluso años después. Después de esta replicación inicial en el hígado (esquizogonia exoeritrocítica, los parásitos experimentan multiplicación asexual en los eritrocitos (esquizogonia eritrocítica. Los merozoítos infectan los glóbulos rojos. Los trofozoítos, que tienen la forma de un anillo con su engarce (formas anulares características) maduran en esquizontes, que se rompen liberando merozoítos. Algunos parásitos se diferencian en estadios eritrocíticos sexuales (gametocitos).

#### B. Etapa sexual o esporogónica

Los gametocitos, machos (microgametocitos) y hembras (macrogametocitos), son ingeridos por un mosquito *Anopheles* al picar para alimentarse. La multiplicación de los parásitos en el mosquito se conoce como el ciclo esporogónico. Mientras están en el estómago del mosquito, los microgametos penetran en los macrogametos generando cigotos. Los cigotos a su vez se vuelven móviles y alargados (oocinetos) que invaden la pared del intestino medio

del mosquito donde se convierten en ooquistes. Los ooquistes crecen, se rompen y liberan esporozoítos, que llegan a las glándulas salivales del mosquito.

El tiempo de aparición de los gametocitos en sangre es más corto en *P. vivax* que en *P. falciparum*: los gametocitos de *P. falciparum* aparecen a los 7-15 días de inicio de los síntomas mientras que los de *P. vivax*, aparecen incluso antes del inicio de la fiebre pudiendo ya infectar a mosquitos. Por lo tanto, si bien un diagnóstico y tratamiento oportuno es importante para disminuir la severidad de la malaria por *P. falciparum*, en el caso de *P. vivax* su importancia es de salud pública: que no se infecten más personas.

A diferencia de lo que ocurre con *P. vivax*, la cloroquina y los derivados de la artemisinina tienen poca actividad sobre los gametocitos maduros de *P. falciparum*, de manera que si no se incluye una dosis de primaquina que tiene efecto gametocida, éstos pueden permanecer en sangre por varias semanas manteniendo la transmisión.

Tabla 1. Duración de intervalos críticos para las dos especies principales de malaria humana en El Salvador

Intervalo	Duración	
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>
Esporogonia (periodo incubación extrínseco)	7-10 días a 28°C	7-10 días a 28°C
Esquizogonia exoeritrocitaria	2 – 7 días	6- 8 días
Esquizogonia eritrocitaria	2 días	2 días
Gametocitogonia	Días/semanas	Días
Prepatente (desde inoculación a parásitos identificables por microscopia)	9-10 días	11-13 días
Incubación no-inmunes (periodo de incubación intrínseco):		
▪ Corto (sin hipnozoítos)	7-30 días	8-30 días
▪ Corto Largo (causado por hipnozoítos)	No aplica	3 a 18 meses (excepcionalmente hasta 5 años)
Tiempo entre aparición de parásitos asexuales a gametocitos maduros	7-15 días	0 días
Tiempo hasta limpieza de gametocitos con tratamiento de esquizonticida sanguínea efectiva (sin gametocida)	3-6 semanas	< 1 día
Duración típica de infección no tratada (si no ha habido muerte)	1-2 años (1 año o menos en aprox. 80% de casos)	1 - 2 años (excepcionalmente hasta 5 años)

Fuente: Bruce-Chwatt's *Essential Malariology. Third Edition*

El tiempo requerido para el ciclo intraeritrocítico tiene significado clínico, porque la fiebre es consecuencia de la ruptura de los eritrocitos parasitados y liberación de "toxinas palúdicas pirogénicas". *P. knowlesi* tiene un ciclo cada 24 horas, *P. vivax* y *P. ovale* tienen ciclos de 48 horas, *P. malariae*, de 72 horas y *P. falciparum*, de 36 a 48 horas.

## 2. Transmisión de la enfermedad

La malaria se transmite a través de la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles*, de la familia Culicidae, orden Díptera, infectado por *Plasmodium*.

Las cuatro especies más comunes que infectan al hombre son: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*, de las cuales, las dos primeras, representan el 95% de las infecciones. También se han descrito infecciones humanas por *Plasmodium knowlesi*.

Las personas infectadas pueden transmitir la enfermedad durante todo el tiempo que alberguen gametocitos en la sangre: este período varía según la especie de parásito involucrada y la respuesta al tratamiento. Los pacientes no tratados, o insuficientemente tratados, pueden ser infectantes durante varios años en malaria por *P. malariae*, hasta cinco años en el caso de *P. vivax*, y por lo regular no más de un año con *P. falciparum*.

Además de la vía vectorial, la transmisión también puede ocurrir directamente de un individuo a otro a través de transfusiones de sangre o trasplantes de órganos (a estos tipos de transmisión se los denomina inducida) y por vía vertical, por infección transplacentaria (congénita).

La transmisión por transfusión puede producirse mientras circulen formas asexuadas en sangre (en caso de *P. malariae*, hasta 40 años o más). La sangre almacenada puede ser infectante al menos durante un mes.

## 3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son variadas e inespecíficas y suficientemente similares entre especies, para hacer que sea imposible diferenciarlas sin realizar estudios de laboratorio. Desde el momento de la picadura hasta 7 días o más, el paciente suele estar asintomático.

La duración del período de incubación está influenciada por la especie del parásito, el grado de inmunidad adquirida y el porcentaje de esporozoítos inoculados por el mosquito. En líneas generales, los períodos de incubación según la especie de plasmodio son:

- *P. falciparum*: 8-30 días;
- *P. ovale*: 18-40 días;
- *P. vivax*: 7-30 días (algunas cepas pueden tener un período de incubación hasta 6-12 meses, especialmente en zonas templadas);

- *P. knowlesi*: la duración de su período de incubación en humanos es desconocido.

Las formas no complicadas de malaria en humanos se ven con mayor frecuencia con *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, por lo general no causan la muerte con tanta frecuencia como el *P. falciparum*. Una infección primaria no tratada puede durar de uno a dos años e ir acompañada de postración, anemia y esplenomegalia.

El uso de medicamentos inefectivos o el retraso en el inicio del tratamiento (especialmente en malaria por *P. falciparum*) puede desencadenar una malaria complicada. En pocas horas el paciente puede progresar a una enfermedad grave, debida a falla multiorgánica grave y/o anormalidades en los parámetros de laboratorio en especial en el hemograma así como en el metabolismo del paciente.

La tasa de letalidad en los niños y en los pacientes no inmunes que sufren malaria sin complicaciones son del 0,1% aproximadamente; dicha tasa aumenta hasta un 15-20% cuando aparecen las complicaciones. La malaria grave es casi siempre mortal, si no se instaura tratamiento.

Los antecedentes epidemiológicos constituyen, junto con la clínica, uno de los pilares de la sospecha diagnóstica. Ante un paciente con fiebre paroxística, escalofríos y sudoración, se debe indagar acerca de:

- Antecedentes de exposición, en los últimos 3 años, en áreas con transmisión activa de la enfermedad (ocupación, turismo, desplazamientos, etc.).
- Nexo epidemiológico (tiempo y lugar) con personas que hayan sufrido malaria.
- Antecedentes de haber recibido transfusión sanguínea, tejidos u órganos de un paciente con antecedentes de peso epidemiológico.
- Antecedentes de medicación antimalárica en las últimas cuatro semanas.
- Antecedentes de haber tenido malaria (recaída de *P. vivax* hasta 5 años).

Los primeros síntomas de la enfermedad son poco específicos y similares a los de una infección sistémica de origen viral: dolor de cabeza, debilidad, fatiga, malestar abdominal y dolores en articulaciones y músculos.

El cuadro clínico clásico consiste en accesos febriles precedidos por escalofríos y seguidos de intensa sudoración, y se repiten cada 24, 48 o 72 horas, según la especie de *Plasmodium*. Estos accesos duran entre 6 a 8 horas y ceden abruptamente: al terminar la sudoración el paciente entra en un período asintomático, durante el cual se siente mejor y aun puede reanudar sus actividades hasta el próximo acceso febril.

En el pasado, dicho comportamiento de la fiebre llevó a denominar la infección por cada especie según las características de la fiebre: *P. vivax*: terciana benigna o terciana simple, *P. malariae*: fiebre cuartana, *P. falciparum*: terciana maligna o subterciana. Esa clásica periodicidad de los paroxismos se desarrolla sólo si el paciente no es tratado: si bien, la fiebre intermitente está normalmente ausente al comienzo de la enfermedad, puede ser la forma de presentación más frecuente.

El *P. falciparum* puede generar formas graves por su capacidad de infectar eritrocitos desde su etapa de reticulocitos hasta que son senescentes, lo cual puede hacer que esta especie genere una mayor carga parasitaria, a diferencia de *P. vivax* que es relativamente selectivo para reticulocitos. Gran parte de las manifestaciones de la malaria grave, se han explicado por el fenómeno de secuestro del parásito en circulación periférica; sin embargo, otros factores como la respuesta inmune y la liberación de citoquinas proinflamatorias con alteraciones en la regulación del endotelio, parecido a lo sucedido en la sepsis, pueden explicar muchos de los hallazgos.

El paciente con malaria grave por *P. falciparum* puede presentar una o más de las siguientes manifestaciones clínicas:

- a) Alteración de la conciencia: escala Glasgow <11 en adultos; escala Glasgow modificado para niños <11. **Ver anexo 2**
- b) Postración: debilidad generalizada que impide la incorporación sin ayuda.
- c) Convulsiones múltiples: > 2 episodios en 24 horas.
- d) Acidosis: déficit de base > 8 mEq/L o si no está disponible, nivel plasmático de bicarbonato de < 15 mmol/L o lactato plasmático venoso  $\geq$  5 mmol/L. Acidosis grave se manifiesta clínicamente como distrés respiratorio.
- e) Hipoglucemia: glucosa en sangre o plasma (< 40 mg/dL).
- f) Anemia grave palúdica: hemoglobina  $\leq$  5 g/dL o hematocrito  $\leq$  15% en niños menores de 12 años de edad, en adultos hemoglobina < 7 g/dL y hematocrito < 20%, con cuenta parasitaria > 10 000/ $\mu$ L, para ambos grupos etarios.
- g) Falla renal: creatinina en plasma o suero (3 mg/dL) o urea en sangre.
- h) Ictericia: bilirrubina en plasma o suero (3 mg/dL) con parasitemia > 100,000/ $\mu$ L
- i) Edema agudo de pulmón: confirmado radiológicamente o saturación de oxígeno < 92% con frecuencia respiratoria aumentada en adultos > 30/min, muchas veces con tiraje y crepitantes al auscultar, en pediatría evaluar de acuerdo a la edad.
- j) Sangrados significativos: incluye sangrado recurrente o prolongado de nariz, gingivorragia o sitios de venopunción; hematemesis o melena.
- k) Choque: compensado se define como relleno capilar  $\geq$  3 seg. o extremidades frías sin hipotensión. descompensado se define como presión sistólica < 70 mm Hg en niños o < 80 mm Hg en adultos, con evidencia de perfusión afectada (relleno capilar prolongado).
- l) Hiperparasitemia: parasitemia por *P. falciparum* > 10%.

Las manifestaciones de gravedad se pueden encontrar también en la malaria por *P. vivax*, donde el secuestro de parásitos no es importante; los pacientes pueden desarrollar algunas complicaciones de dificultad respiratoria agudo y ruptura esplénica. Esta última complicación se puede presentar en pacientes infectados por cualquier especie de *Plasmodium*; sin embargo, es más frecuente en infecciones por *P. vivax*, que tienden a ser más crónicas, permitiendo así el mayor crecimiento del bazo. Es por ello que, como parte del manejo clínico, es muy importante evitar que el enfermo realice cualquier tipo de actividad física de contacto, por lo menos durante varias semanas después del tratamiento y hasta que haya remitido la esplenomegalia.

#### 4. Diagnóstico de malaria

El diagnóstico de malaria se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, que con una adecuada anamnesis y examen físico pueden orientar con alto grado de certeza sobre la sospecha de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se hace únicamente mediante la visualización del parásito en muestras de sangre

A continuación, se resumen los principales criterios clínicos y epidemiológicos.

##### Criterios clínicos

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

##### Criterios epidemiológicos

- a) Antecedentes de exposición, en los últimos 3 años, en áreas con transmisión activa de la enfermedad (ocupación, turismo, desplazamientos etc.).
- b) Nexo epidemiológico (tiempo y lugar) con personas que hayan sufrido malaria.
- c) Antecedentes de hospitalización y transfusión sanguínea.
- d) Antecedentes de medicación antimalárica en las últimas cuatro semanas.

#### 5. Diagnóstico diferencial

Ante un cuadro febril compatible con malaria y que reúna los criterios epidemiológicos, debe hacerse la confirmación laboratorial, mediante la realización de la gota gruesa – frotis sanguíneo. Si la gota gruesa – frotis sanguíneo es negativa y la sospecha clínica continúa, el exámen microscópico debe repetirse a las 24 horas seriadamente en # 3, dependiendo de la situación

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

Entre las enfermedades que son importantes considerar, dependiendo del cuadro, leishmaniasis visceral, toxoplasmosis aguda, fiebre tifoidea, endocarditis infecciosa, enfermedad de Chagas en fase aguda, tuberculosis miliar, brucelosis y arbovirosis como dengue, zika y chikungunya.

Cuando el cuadro cursa con ictericia, especialmente en un caso compatible con malaria complicada, habría que considerar como diagnóstico diferencial la posibilidad de hepatitis grave, leptospirosis icterohemorrágica, fiebre amarilla, septicemias o colangitis. Debe destacarse que, en áreas endémicas, donde la prevalencia de malaria puede ser alta, la presencia de pocos parásitos no implica que el cuadro clínico sea necesariamente exclusivo por la infección por *Plasmodium*.

Es prioridad ante la sospecha de malaria, la realización de una prueba diagnóstica parasitológica (gota gruesa – frotis sanguíneo), para verificar presencia o ausencia de la enfermedad.

## 6. Diagnóstico etiológico

### Microscopía óptica

La microscopía óptica convencional sigue siendo la técnica recomendada en las normas internacionales (Gold standard) para efectuar la confirmación diagnóstica de laboratorio de malaria.

Se utilizan dos tipos de muestras: **gota gruesa**, para identificar las estructuras parasitarias, y **extendido hemático (frotis de sangre)**, para la identificación de especie.

La coloración de Giemsa se utiliza para diferenciar la morfología nuclear y/o citoplasmática de plaquetas, glóbulos rojos, glóbulos blancos y parásitos.

En caso de presencia de parásitos de malaria el examen se considerará positivo. La observación realizada por un microscopista experto puede detectar densidades parasitarias de hasta 10 parásitos/ $\mu$ l de sangre y en condiciones típicas de trabajo, es de aproximadamente 100 parásitos/ $\mu$ l de sangre. La microscopía permite:

- La identificación de las especies de *Plasmodium* descritas: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*.
- La identificación de los estadios parasitarios observados: trofozoítos jóvenes, trofozoítos maduros, esquizontes jóvenes, esquizontes maduros, gametocitos.
- El recuento parasitario, expresado en parásitos/ $\mu$ l.



Se debe tener en cuenta que, en las personas no inmunes, en pacientes que han recibido tratamiento recientemente o bien se encuentran recibéndolo, la parasitemia puede tener una expresión más tardía (baja parasitemia) que la presentación de los síntomas, por lo cual se sugiere la realización de gota gruesa - frotis sanguíneo seriada, con intervalos de 24 horas por tres días.

### **Pruebas de diagnóstico rápido (PDR)**

Estas pruebas de diagnóstico rápido se basan en la detección de antígenos derivados de los parásitos palúdicos en sangre lisada, utilizando métodos inmunocromatográficos. La mayoría emplea tiras reactivas que contienen anticuerpos monoclonales anti-antígenos parasitarios blanco.

Existen varios kits comerciales capaces de detectar las cuatro especies de *Plasmodium*, que infectan al hombre dependiendo de los antígenos sobre los que se basan.

Los antígenos blancos según los test de diagnóstico rápido disponibles actualmente en el mercado internacional son:

- Proteína II (HRP-II) rica en histidina. Esta proteína es producida por los trofozoitos y gametocitos jóvenes del *Plasmodium falciparum*.
- Lactato deshidrogenasa parasitaria (pLDII) producida por los estadios sexuales y asexuales del parásito. Permiten la detección de las cuatro especies que infectan a los humanos. Pero solo puede distinguir al *P. falciparum* del resto de las especies, pero no estas últimas entre sí.

#### **Importante:**

El Ministerio de Salud no cuenta con las pruebas de diagnóstico rápido, pero se ha colocado esta opción por si en algún momento en el sector privado de salud, llegase a consultar por este tipo de prueba. De igual forma al encontrar una PDR positiva siempre se debe de corroborar con la gota gruesa – frotis sanguíneo para microscopía.

## 7. Tratamiento

El tratamiento es gratuito en todo el país y garantizado por el Ministerio de Salud. Los medicamentos estarán únicamente en las regiones de salud a cargo del coordinador regional de vectores.

Los esquemas contemplados se ajustan a las recomendaciones de la OMS, y los establecimientos públicos y privados deberán asegurar que los casos sean tratados de acuerdo a esta guía.

Con el fin de evitar la resistencia, se recomienda la combinación de antimaláricos con diferentes mecanismos de acción. Los niveles adecuados de antimaláricos reducen los fallos terapéuticos y las recaídas; es imprescindible lograr niveles efectivos de medicamentos antimaláricos en sangre y en hígado.

Las dosis deben ser ajustadas por peso y se deben evitar las interacciones medicamentosas que afectan los niveles de droga en el organismo y aumentan la toxicidad.

Estas interacciones se observan con mayor frecuencia en pacientes que reciben anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepresivos, antituberculosos y antirretrovirales, entre otros medicamentos.

El establecimiento de salud debe brindar una vigilancia estricta de los tratamientos antimaláricos contribuye a la optimización de estos. Utilizando el formato de control y seguimiento al tratamiento antimalárico (anexo 6).

La terapéutica de la malaria siempre incluye como mínimo dos medicamentos, con diferente mecanismo de acción (interfieren con diferentes enzimas del parásito). El tratamiento inicial reduce la parasitemia, acotando la sintomatología (en particular crisis hemolíticas y paroxismos) y evitando las complicaciones y formas graves de la enfermedad; mientras que el tratamiento radical apunta a la erradicación de las formas parasitarias en la fase hepática (hipnozoitos) previniendo así las recaídas en el caso de *P. vivax* y *P. ovale*.

Desde el punto de vista epidemiológico, el tratamiento disminuye la transmisibilidad (reduce los reservorios y fuentes de infección).

El tratamiento debe estar basado en la confirmación diagnóstica por medio de una prueba de diagnóstico parasitológico (gota gruesa - frotis sanguíneo), todos los casos sospechosos de malaria deben tener una prueba de diagnóstico parasitológico realizada. Una vez hecho el diagnóstico de malaria, el tratamiento apropiado debe iniciarse inmediatamente.

Las tres premisas a tener en cuenta para la elección del tratamiento son:

1. **Especies de *Plasmodium* infectantes:**  
Los esquemas terapéuticos varían en función de las especies involucradas.
2. **El estado clínico del paciente:**  
Las formas clínicas graves y la parasitemia mayor a 5 % deben ser tratados agresivamente con terapia antimaláricos parenteral.

3. **La susceptibilidad de los parásitos infectantes** determinada por el área geográfica donde fue adquirida la infección y el uso previo de medicamentos antimaláricos:

La resistencia a los antimaláricos depende de la especie involucrada y de la procedencia donde se produjo la infección.

Si bien en la mayoría de las regiones donde predomina la infección por *P. vivax* cloroquina sigue siendo efectiva y utilizada en combinación con primaquina como esquema de tratamiento de cura radical, se han reportado algunos estudios mostrando porcentajes de resistencia a cloroquina en infecciones por *P. vivax* en Asia sudoriental, América del Sur y África. En cuanto a las recidivas, algunas cepas de *P. vivax* también pueden ser relativamente tolerantes a la Primaquina.

A continuación, se describen los esquemas recomendados por el Programa Nacional de Malaria, en concordancia con las guías de tratamiento de la OMS. La descripción se realiza según la especie de parásito involucrada, la gravedad, así como el abordaje de situaciones especiales.

**Esquemas de tratamiento de malaria según especie, presentación clínica y fortaleza de la evidencia clínica**

En la tabla 2 se describe el tratamiento de acuerdo con eficacia de los medicamentos, según el estadio parasitario, la especie, presentación clínica y fortaleza de la evidencia clínica.

**Tabla 2: Tratamientos recomendados según presentación clínica y especie de *Plasmodium* de acuerdo a las recomendaciones de la OMS/OPS**

Especie	Tratamiento	Fuerza de recomendación y nivel de evidencia
<b>Tratamiento de la Infección por <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i>, <i>P. malariae</i> y <i>P. knowlesi</i> (fase eritrocitaria) Presentación no complicada</b>	<p>En áreas con infecciones susceptibles a cloroquina, se recomienda utilizar esta droga.</p> <p>En áreas con infecciones resistentes a cloroquina, se recomienda tratar adultos y niños con malaria por <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i>, <i>P. malariae</i> sin complicaciones con un tratamiento combinado que contenga un derivado de la artemisinina (TCA) Artemeter &amp; Lumefantrina.</p>	<p>Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad</p>

<p><b>Tratamiento de la Infección durante la fase hepática</b></p>	<p>Para prevenir la recaída, por <i>P. vivax</i> o por <i>P. ovale</i> se recomienda prescribir primaquina 14 días (0.25 mg / kg día). Tanto en niños como en adultos, excepto mujeres embarazadas, bebés de &lt;6 meses, mujeres que amamantan bebés &lt;6 meses y personas con deficiencia de G6PD. En personas con deficiencia de G6PD, se puede prescribir una dosis de primaquina de 0.75 mg / kg de peso corporal una vez a la semana durante 8 semanas, con supervisión médica cercana por la posible hemólisis inducida por primaquina. En las mujeres que están embarazadas o amamantando a niños menores de 6 meses y niños menores de 6 meses , se recomienda el tratamiento profiláctico semanal con cloroquina (5mg/kg) hasta el parto y que se complete la lactancia y en base al estatus de G6PD, se prescribirá primaquina para prevenir futuras recaídas.</p>	<p>Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.</p> <p>Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad.</p> <p>Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada.</p>
<p><b>Tratamiento para malaria por <i>P. falciparum</i> presentación No complicada</b></p>	<p>Tratamiento combinado que contenga un derivado de la artemisinina (TCA) artemeter &amp; lumefantrina + una única dosis de primaquina 0.75 mg/kg/dosis durante el primer día de tratamiento, tanto en niños como en adultos. La dosis de primaquina no debe ser suministrada en mujeres embarazadas, lactantes menores de 6 meses, mujeres que amamantan lactantes menores 6 meses.</p>	<p>Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.</p>

<b>Tratamiento del malaria complicado/grave por cualquier especie</b>	<p>Los adultos y niños con malaria grave (incluidos los lactantes, las embarazadas en todos los trimestres y las mujeres que amamantan) deben ser tratados con artesunato intravenoso o intramuscular durante al menos 24 horas y/o hasta que puedan tolerar el medicamento por vía oral.</p> <p>Luego debe completar el tratamiento con un esquema combinado que contenga un derivado de la artemisinina (TCA) artemeter &amp; lumefantrina + una monodosis de primaquina 0,75 mg/kg/dosis en el caso de <i>P. falciparum</i>. En las infecciones por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>, <i>P. malariae</i> y <i>P. knowlesi</i>, cuando toleren la vía oral se debe completar el ciclo completo con TCA artemeter &amp; lumefantrina o cloroquina.</p> <p>En el caso de <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> se debe administrar un ciclo completo de tratamiento radical con primaquina, 14 días (0.25 mg / kg día). Tanto en niños como en adultos, excepto mujeres embarazadas, lactantes menores de 6 meses, mujeres que amamantan lactantes menores de 6 meses y personas con deficiencia de G6PD.</p>	Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.
---	--	--

**Fuente:** Control y eliminación de la malaria por *Plasmodium vivax*. Informe técnico. Ginebra: OMS; 2016.

En el caso de malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*, se puede utilizar cloroquina, como droga de primera elección, siempre que no exista antecedentes de resistencia en el país. Si por el contrario se sospecha resistencia por la procedencia del paciente (historia de viaje a una zona donde se reporta resistencia), se debe iniciar el tratamiento tanto a adultos como niños, sin complicaciones, con un esquema combinado que contenga un derivado de la artemisinina (TCA) artemeter & lumefantrina.

En el caso de malaria por *P. vivax* y *P. ovale*, es mandatorio asegurar la eliminación de los hipnozoítos (fase hepática), por lo cual se debe agregar un ciclo completo con primaquina, droga que actúa como hipnozoitocida.

La primaquina asegura la erradicación de las formas latentes de la fase extra eritrocitaria, hepática, responsables de las recaídas.

La cloroquina se indica con el fin de tratar los parásitos circulantes durante la fase sanguínea, cloroquina actúa como esquizontocida y gametocida sanguíneo evitando la patogenia y manifestaciones clínicas.

## 7.1 Tratamiento para malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*

Para el tratamiento de malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* se prescriben dos antimaláricos, cloroquina por tres días y primaquina por catorce días en las siguientes dosis:

**Cloroquina**, el cálculo de la dosis se basa en el número de miligramos de la droga base. Se administra a razón de 10 mg/ kg de peso corporal vía oral diariamente durante primer y segundo día, luego 5 mg/kg de peso corporal el 3er (tercer) día, para obtener una dosis total de 25 mg/kg de peso corporal repartido en 3 (tres) días, sin exceder una dosis máxima de 600 mg de cloroquina base diaria, independientemente del peso corporal y de 1500 mg de cloroquina base total.

En resumen, se divide la dosis total de 25mg/kg peso así:

Día	Dosis por día
Día 1	Cloroquina 10mg/kg de peso corporal
Día 2	Cloroquina 10mg/kg de peso corporal
Día 3	Cloroquina 5mg/kg de peso corporal

**Primaquina** debe ser administrada por un período de 14 días, la dosis indicada es 0,25 mg/kg/día, sin embargo, el rango de dosis puede variar según el nivel de transmisión de la región; en áreas tropicales la dosis recomendada por OMS es de 0,25 a 0,5 mg /kg/día para *P. vivax* y *P. ovale* con previo test de G6PD.

Esta droga es eficaz a una dosis total en los 14 días de 3,5 mg/kg de peso corporal, utilizando una dosis diaria de 15mg/día. Reconociendo que la eficacia de la cura radical dependería de la dosis total de primaquina, la extensión de los días de tratamiento de acuerdo a la dosis total de 3.5 mg/ kg, a dosis diaria de 15 mg / día puede ser una alternativa en contextos de atención individual de pacientes con peso mayor de 60 Kg, siempre bajo seguimiento médico cercano y recomendaciones al paciente. Un análisis de riesgo – beneficio debe hacerse en el contexto de la atención individual de cada caso ya que en el país no se realiza el test de G6PH previo al tratamiento.

### **Importante:**

NO se debe administrar primaquina en embarazadas, en menores de seis meses, ni en mujeres que amamantan lactantes menores de 6 meses.

Para tratar infecciones por *P. malariae* y *P. knowlesi* solo prescribir cloroquina en la dosis indicada, no requiere primaquina.

## 7.2 Tratamiento para malaria no complicado por *P. falciparum*

Para el tratamiento de malaria por *P. falciparum* Se prescribe dos antimaláricos, en el país, artemeter más lumefantrina por tres días y la primaquina dosis única en las siguientes dosis:

El tratamiento consiste artemeter y lumefantrina en 2 dosis diarias durante 3 días

Se debe administrar también primaquina el primer día como dosis única a razón de 0,75 mg / kg de peso corporal.

### Importante:

NO administrarlo en mujeres embarazadas, lactantes menores 6 meses y en mujeres que amamantan lactantes menores de 6 meses.

Tabla 3: Medicamentos y dosis recomendadas en nuestro país para el tratamiento de malaria por *P. falciparum*

Peso corporal Kg	Dosis (mg) de Artemeter + Lumefantrina, administrada 2 veces por día, durante 3 días Comprimidos de 20/120 mg	Dosis única de Primaquina Presentaciones: comprimidos de 5 mg, 7.5 mg y 15 mg
5 a < 15 kg	20 +120 = 1 comprimido por dosis	0,75 mg/kg/día VO Dosis única en el primer día.  NO se debe administrar Primaquina en embarazadas, en menores de seis meses, ni en mujeres que amamantan bebés menores de 6 meses.
15 a < 25 kg	40 + 240 = 2 comprimidos por dosis	
25 a < 35 kg	60 + 360 = 3 comprimidos por dosis	
≥ a 35 kg	80 + 480 = 4 comprimidos por dosis	

## 7.3 Tratamiento para infecciones mixtas de malaria

Son más frecuentes en áreas endémicas. El diagnóstico puede ser subestimado por las técnicas convencionales de microscopía óptica.

Los tratamientos combinados a base de artemisinina son efectivos contra todas las especies de malaria y, por lo tanto, todos los tratamientos para las infecciones mixtas incluirán la combinación de artemeter 20 mg + lumefantrina 120 mg.

- **Infección mixta por *P. falciparum* y *P. vivax*:**

Para casos no complicados de infecciones mixtas por *P. falciparum* y *P. vivax*, se indica como pauta terapéutica, la misma que se emplea en las infecciones por *P. falciparum*, solo que, en las infecciones mixtas, para garantizar la cura radical de la infección por *P. vivax*, además de los medicamentos que eliminan los parásitos en sangre, se deben usar medicamentos que eliminen las formas hipozoíticas

que pueden permanecer latentes en el hígado. De esta manera, el esquema a utilizar es:

**Artemeter 20 mg + lumefantrina 120 mg:** cada 12 horas durante 3 días y, **primaquina 0,25 mg/kg peso diariamente** durante 14 días, hasta completar una dosis total máxima de 3,5 mg/kg peso.

Tabla 4: Dosis recomendadas en nuestro país para el tratamiento de infecciones mixta por *P. falciparum* y *P. vivax*

Peso corporal Kg	Dosis (mg) de artemeter + lumefantrina 20/120 mg, administrada 2 veces por día, durante 3 días.	Primaquina 1 vez por día por 14 días
5 a < 15 kg	20 + 120 = 1 comprimido por dosis	0.25 mg/kg de peso
15 a < 25 kg	40 + 240 = 2 comprimidos por dosis	
25 a < 35 kg	60 + 360 = 3 comprimidos por dosis	
≥ a 35 kg	80 + 480 = 4 comprimidos por dosis	

- **Infección mixta por *P. vivax* y *P. malariae*:**

En caso de infecciones mixtas debidas a *P. vivax* y *P. malariae* administrar tratamiento como si fuera un caso *P. vivax*. Ver apartado 5.6.1.

- **Infección mixta por *P. malariae* y *P. falciparum*:**

Si se trata de una infección mixta debida a *P. malariae* y *P. falciparum* administrar tratamiento como si fuese un caso de *P. falciparum*. Ver apartado 5.6.2.

- **Infección mixta por *P. falciparum*, *P. malariae* y *P. Vivax*:**

Si la infección mixta es triple (*P. falciparum*, *P. malariae* y *P. vivax*) administrar tratamiento como si la infección mixta fuera por *P. falciparum* y *vivax*. Ver apartado 5.6.3



## 7.4 Tratamientos recomendados para las formas de malaria grave (cualquier especie)

El tratamiento de las formas graves debe ser iniciado de inmediato por vía parenteral con artesunato sódico durante las primeras 24 horas como mínimo 3 dosis o hasta que el paciente tolere la vía oral.

Tabla 5: Artesunato. Dosis recomendadas para el tratamiento por malaria grave por *P. falciparum*.

Droga	Dosis
Artesunato*	3 mg/kg/dosis, administrados cada 12 horas en niños < de 20kg  2,4 mg/kg/dosis, administrados cada 12 horas en niños y adultos > de 20kg

\*Las primeras 3 dosis deben ser administradas por vía EV. Si el paciente no tolera la vía oral, se puede continuar la administración parenteral hasta 7 días. Las primeras 3 dosis se administran cada 12 horas, las subsiguientes, cada 24 horas.

Se debe tener en cuenta que la administración IV rápida de artesunato puede producir reacciones adversas súbitas y graves, por lo que se debe utilizar una velocidad de infusión no menor a 3-4 ml/min, bajo monitoreo clínico.

Si el paciente no puede tolerar la medicación por vía oral, se debe continuar la administración del artesunato por vía parenteral, a la dosis señalada según el peso cada 24 horas hasta que haya tolerancia oral, por un máximo de siete (7) días.

En el momento en que el paciente tolere la vía oral, se deberá suspender la administración de artesunato parenteral e iniciar tratamiento por vía oral en base al siguiente esquema

Tabla 6: Tratamiento vía oral posterior al artesunato.

Especies involucradas	Artemeter + lumefantrina	Primaquina	Cloroquina
<i>Plasmodium falciparum</i>	Artemeter 20mg + lumefantrina 120mg por tres (3) días	0,75 mg/kg de peso corporal	No aplica
<i>Plasmodium vivax</i>	Artemeter 20mg + lumefantrina 120mg por tres (3) días	0,25 mg/kg de peso corporal diariamente durante catorce (14) días, para una dosis total 3,5 mg/kg de peso corporal	25mg/kg de peso corporal dosis total (repartidos en 3 días) *

<b>infección mixta a <i>Plasmodium falciparum</i> y <i>Plasmodium vivax</i></b>	Artemeter 20mg + lumefantrina 120mg por tres (3) días	0,25 mg/kg de peso corporal por catorce (14) días para una dosis total 3,5 mg/kg de peso corporal	No aplica
---	---	---	-----------

\* Se dará artemeter+lumefantrina o cloroquina

**Importante:**

Es necesario recordar que en ningún caso se empleará primaquina en embarazadas, en mujeres que amamantan lactantes menores de seis (6) meses y en lactantes menores de seis (6) meses.

El paciente debe **estar en una unidad de cuidados intensivos bajo un estricto monitoreo.**

## 8. Tratamiento de segunda línea

### 8.1 Tratamiento de segunda línea para *P. vivax* u *ovale*

Las recaídas aparecen en aproximadamente 60% de los pacientes no tratados o inadecuadamente tratados. A nivel mundial, se considera que en zonas tropicales las cepas de *P. vivax* muestran diferentes patrones de recaídas, normalmente con períodos de latencia cortos, entre 8 – 10 semanas.

Ante la **falla del tratamiento terapéutico** se debe indagar si el paciente se adhirió al tratamiento completo y utilizar un esquema de segunda línea que contenga un derivado de la artemisinina (artemeter + lumefantrina) durante 3 días. Consolidar el esquema con primaquina por 14 días a una dosis de 0,50 mg por kilogramo de peso

En caso de **sospecha de fallo terapéutico temprano**, fracaso clínico tardío o fracaso terapéutico tardío, la segunda línea de medicamentos recomendados:

- Para *P. vivax* y *P. ovale*, es artemeter + lumefantrina durante 3 días. Más Primaquina por 14 días a una dosis de 0,50 mg por kilogramo de peso.
- Para *P. malariae* y *P. knowlesi*, como no presentan fase hepática no requieren tratamiento radical con primaquina, solamente artemeter + lumefantrina durante 3 días.

Tabla 7: Medicamentos y dosis recomendadas de segunda línea, para el tratamiento por malaria no complicado de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malarie*

Peso corporal Kg	Dosis de Artemeter + lumefantrina, en mg, administrada 2 veces por día, durante 3 días. Presentación comp. de 20/120 mg	Primaquina una vez por día durante 14 días sólo para <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> . Dosis diaria (mg). Presentaciones comp. de 5 mg, 7,5 mg y 15 mg
5 a < 15	20 + 120 = 1 comp. por dosis	0,50 mg/kg/día VO NO se debe administrar Primaquina en embarazadas, en menores de 6 meses, ni en mujeres que amamantan bebés menores de 6 meses.
15 a < 25	40 + 240 = 2 comp. por dosis	
25 a < 35	60 + 360 = 3 comp. por dosis	
≥ a 35	80 + 480 = 4 comp. por dosis	

Fuente: WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition. World Health Organization 2015.

Por lo general estos fracasos al tratamiento se observan entre el día 21 o 28 del inicio del tratamiento, pero podrían ocurrir antes, especialmente si el tratamiento se ha tomado incorrectamente. Por lo cual es importante realizar un interrogatorio sobre adherencia y tolerancia. Ante esta situación el médico tratante debe:

- Indagar sobre la adherencia al tratamiento.
- Indagar sobre la ocurrencia de vómitos en los primeros 30 minutos posteriores a alguna de las dosis.
- Revisar si la dosis calculada estuvo acorde con el peso.
- Descartar también que no se trate de un error de diagnóstico ante una infección mixta o en una malaria por *P. falciparum*.

La presencia de parasitemia **posterior a los 28 días**, se debe tratar como una nueva infección con el esquema de primera línea. Lo indicado es repetir la cloroquina a razón de 25 mg / kg dosis distribuido en tres días, primaquina debe ser administrada por un período de 14 días, a dosis de 0,25 mg/kg/día, es decir se repite el tratamiento como un caso nuevo.

Por otro lado, **las recrudescencias**, es decir una limpieza incompleta de la parasitemia en malaria por *P. vivax*, se espera que sean poco probable, dado que las cepas de *P. vivax* siguen siendo sensibles a cloroquina; sin embargo, pueden ser asociadas a niveles inadecuados de primaquina.

Se recomienda descartar alguna de las siguientes situaciones que pudieran explicar niveles insuficientes de esta droga:

- Problemas de absorción intestinal.
- Error en la dosificación en especial en niños.
- Falta de adherencia.

## 8.2 Tratamiento de segunda línea para *P. falciparum*

Para fallo terapéutico por *P. falciparum* dentro de los 28 días de haber recibido un tratamiento con TCA, tratar con artesunato + mefloquina

**Formulaciones actualmente disponibles:** una combinación de dosis fija en tableta que contiene 25 + 67.5 mg, 50 + 135 mg o 100 + 270 mg de artesunato y mefloquina, respectivamente.

**Dosis objetivo y rango:** la dosis objetivo (y el rango) son 4 (2-10) mg / kg por día de artesunato y 10 (7.5-15) mg/kg por día de mefloquina una vez al día durante 3 días. Se recomienda un rango de dosis terapéutica total de 6-30 mg/kg por día de artesunato y 22.5 - 45 mg/kg por dosis de mefloquina

Tabla 8. Dosis de artesunato + mefloquina

Peso corporal (kg)	Dosis de artesunato + mefloquina (mg) administrada diariamente durante 3 días
4.5 a $\leq$ 9	25 + 67.5
9 a $\leq$ 18	50 + 135
18 a $\leq$ 36	100 + 270
$\geq$ 36	200 + 540

Estos pacientes deben ser consultados siempre con un especialista en Infectología.

## 9. Malaria en embarazadas

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

### 9.1 Malaria no complicada en embarazadas

Las mujeres embarazadas con malaria tienen mayor riesgo de evolucionar a formas más graves de la enfermedad que las mujeres no embarazadas, por lo que el embarazo debe ser considerado de **alto riesgo obstétrico (ARO)** y ser atendido por un equipo multidisciplinario.

Es conveniente asegurar la interconsulta con el infectólogo, gineco- obstetra de alto riesgo al menos una consulta por trimestre, los controles prenatales se deben de llevar en el tercer nivel de atención.

En la embarazada con malaria puede detectarse alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal (FCF). La hipoglucemia y la fiebre pueden producir efectos similares. Se requiere mantener un estricto control de glucemia, hemoglobina, recuento de plaquetas y función renal.

Se debe evaluar el crecimiento fetal mediante el PBF (perfil biofísico fetal ecosonográfico) y dópler periódico, buscando signos de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y detectar precozmente una insuficiencia en la circulación útero placentaria y fetal, que orientará a la posible conducta obstétrica a seguir.

Se debe estar preparado ante una amenaza de parto prematuro, por lo que es necesario monitorizar la dinámica uterina. Si se desencadena, se debe valorar la necesidad de maduración pulmonar fetal con corticoides en gestaciones menores de 34 semanas.

Las embarazadas con malaria grave se ingresarán a cuidados intensivos siempre que sea posible. Una vez que el parto ha empezado, el sufrimiento fetal o materno pueden indicar una intervención, y la segunda fase debe acortarse mediante el uso de cesárea.

En el caso de los recién nacidos, cuando se sospeche transmisión transplacentaria, la lámina de gota gruesa – frotis sanguíneo se tomará del cordón umbilical al nacer.

El tratamiento del recién nacido que esté positivo a malaria se debe iniciar de manera inmediata, y debe ser supervisado por pediatra, infectólogo y personal especializado en malaria.

Se debe realizar seguimiento diagnóstico mediante lámina de gota gruesa – frotis sanguíneo una vez por mes, hasta que el niño cumpla los 6 meses y hasta los 6 meses posteriores al parto en el caso de la madre.

Dado que los lactantes son más susceptibles a vomitar o regurgitar el medicamento, las madres deben ser advertidas sobre técnicas para la administración de la medicación y sobre la importancia de administrarlo de nuevo, si este es regurgitado inmediatamente.

Tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* en embarazadas y mujeres en lactancia: Está indicado tratar a embarazadas con malaria no complicada en todas las edades gestacionales con arteméter más lumefantrina por 3 días, sin primaquina.

Tratamiento de malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* en embarazadas y mujeres en lactancia: cloroquina por 3 días como indicado. En caso de *P. vivax* y *P. ovale*, continuar tratamiento supresivo con cloroquina a 5mg/Kg dosis semanal, hasta los seis meses posteriores al parto para evitar las recaídas.

## 9.2 Malaria grave en embarazadas

En embarazadas con malaria grave deben administrarse antimaláricos por vía parenteral, sin demora y sin reducción de dosis, cualquiera que sea la fase del embarazo.

La tasa de mortalidad de la malaria grave en el embarazo es cercana al 50%, es decir, mayor que en las no embarazadas.

El fármaco de elección es el artesunato como se describió en el numeral 7.4. Si no se dispone de artesunato, en la gestación avanzada se prefiere artemeter a quinina, dado que ésta se asocia a un riesgo de hipoglucemia del 50%.

**Artemeter IM:** 3,2 mg/kg de peso corporal por vía intramuscular (en cara anterior del muslo). La dosis de mantenimiento es de 1,6 mg/kg de peso al día corporal por vía intramuscular.

## 10. Seguimiento del paciente

El seguimiento del paciente consiste en la **evaluación clínica y de laboratorio parasitológico** (gota gruesa – frotis sanguíneo), para cuantificar parasitemia.

Se busca obtener la reducción de la parasitemia basal del 25% o menos al tercer día de tratamiento. Para ello:

- a) Se debe asegurar un tratamiento supervisado.
- b) Se debe asegurar que el paciente complete la dosis de primaquina (tratamiento radical)
- c) Todos los pacientes deben ser controlados hasta el último día de seguimiento recomendado según especie:
  - El seguimiento para *P. vivax* y *P. ovale* incluye controles los días 3, 7, 14, 21, 28 y luego, mensualmente hasta seis meses de realizado el tratamiento radical, de modo de descartar recaídas.
  - El seguimiento recomendado para *P. falciparum* y *P. malariae* es en los días 3, 7, 14, 21, 28, si se utilizaron medicamentos de vida media corta (artemeter + lumefantrina).
  - El seguimiento recomendado para *P. falciparum* y *P. malariae* es en los días 3, 7, 14, 21, 28, 42 en caso de utilizarse medicamentos de vida media larga (mefloquina, dihidroartemisinina–piperarquina y artesunato–pironaridina)
- d) Si presenta fiebre u otra manifestación clínica amerita una evaluación clínica y parasitológica extra.
- e) Si el paciente no concurre al último control, se deben instrumentar todos los recursos disponibles para localizarlo.
- f) Si presenta una recrudescencia o fallo terapéutico a medicación de primera línea (parasitemia por la misma especie durante el seguimiento) se le debe prescribir un tratamiento de segunda línea y realizar un estricto seguimiento hasta alcanzar la cura.

**Resistencia** se define como la capacidad del parásito de sobrevivir y multiplicarse a pesar de estar recibiendo el tratamiento adecuado a dosis estándar o doble concentración y haber descartado problemas de absorción y tolerancia a los

medicamentos. La evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos puede ser de ayuda para predecir la posibilidad de que exista resistencia a las mismas, lo que conduciría a una falla de tratamiento.

**Falla al tratamiento** se define como la incapacidad de reducir la parasitemia o prevenir la recrudescencia luego de la administración de un régimen recomendado, a pesar de que la sintomatología mejore o resuelva.

**Recrudescencia** es la reaparición de parasitemia de formas asexuada después de un tratamiento antipalúdico, debido a la eliminación incompleta de formas eritrocíticas asexuadas con el mismo genotipo que causaron la enfermedad original. La recrudescencia es diferente de la reinfección por un parásito del mismo o diferente género o genotipo, y de las recaídas en *P. ovale* y *P. vivax*.

La recaída solo se describe para *P. vivax* o *P. ovale*, es la recurrencia de una parasitemia de formas asexuadas hepáticas hipnozoitos. Las recaídas se producen cuando se ha eliminado la infección en su fase hemática, pero persisten hipnozoitos en el hígado y maduran a esquizontes hepáticos. Tras un intervalo que suele estar comprendido entre 3 semanas a un año, los esquizontes hepáticos se rompen y liberan merozoítos al torrente sanguíneo.

La reinfección es una infección nueva que aparece después de una primoinfección; puede distinguirse de una recrudescencia por el genotipo del parásito, que en muchos casos (pero no siempre) es distinto al del parásito responsable de la infección inicial.

Si el paciente recibió tratamiento previo y éste no fue supervisado, ante la presencia de parasitemia, no puede aseverarse que se trate de un fallo terapéutico. Por ende, se recomienda que el segundo esquema sea supervisado.

## 11. Quimioprofilaxis

Las personas que viajen a zonas endémicas pueden contraer malaria; las personas no inmunes, especialmente niños pequeños, embarazadas, inmunodeprimidos, ancianos e infectados con HIV o SIDA, son particularmente susceptibles a la aparición de malaria grave y complicado. Las mujeres embarazadas que viajen deben tener en cuenta que la enfermedad contraída durante el embarazo aumenta el riesgo de muerte materna, aborto espontáneo, mortinatalidad, bajo peso al nacer, y mortalidad neonatal.

Todos los viajeros a zonas endémicas deben tener en cuenta que:

- Las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquito siguen siendo fundamentales.
- Ningún régimen antipalúdico profiláctico puede brindar protección completa, pero reducen el riesgo de padecer enfermedad grave.
- No debe prescribirse automáticamente antimaláricos a todos los individuos que viajen a zonas con transmisión.
- Se recomienda el autotratamiento de urgencia si se presenta un cuadro febril en una zona con transmisión de malaria por *P. falciparum* donde no se cuenta con atención médica profesional.

- Se debe consultar de inmediato para realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno, si aparece fiebre persistente a partir de los 7 días posteriores de haber ingresado en una zona con transmisión de malaria, y se debe sospechar el diagnóstico de malaria principalmente hasta 3 años después de haber abandonado la zona
- Las mujeres en edad fértil, deben evitar el embarazo hasta 3 meses después de suspender la profilaxis con mefloquina, y durante una semana tras finalizar la administración de doxiciclina; y 3 meses después de finalizar el tratamiento con atovacuona o proguanil. El embarazo ocurrido durante la administración de quimioprofilaxis, no se considera una indicación para su interrupción.

El régimen apropiado de quimioprofilaxis está determinado por el riesgo del viajero de adquirir malaria en el área a visitar y, fundamentalmente, por el riesgo de exposición a *P. falciparum* resistente a cloroquina.

La quimioprofilaxis debe empezar una semana antes de viajar a la zona endémica, para permitir una adecuada concentración en sangre de los medicamentos y poder evaluar reacciones adversas.

La **tabla 8** detalla los medicamentos recomendados para la implementación de quimioprofilaxis en viajeros, dependiendo de las características de la transmisión en las zonas de destino, y su forma de administración.

Cabe destacar que en los establecimientos de salud no se provee quimioprofilaxis para el viajero, únicamente tratamiento de los casos de malaria.

De los medicamentos enumerados, solo mefloquina y doxiciclina se encuentran disponibles en las farmacias en nuestro país. El resto se adquiere en el exterior.

El Ministerio de Salud no provee medicación para la quimioprofilaxis, sólo realiza recomendaciones basadas en el relevamiento de datos de la OMS y el CDC.

**Tabla 8: Medicamentos recomendados para quimioprofilaxis según características de la transmisión en el lugar de destino.**

Características de la transmisión en Zona de destino	Medicamentos recomendadas	Esquemas recomendados
Transmisión de malaria baja (casos esporádicos, riesgo bajo)	No se prescribe la quimioprofilaxis (sólo medidas de protección contra los mosquitos).	Ninguno



Transmisión de <i>P. vivax</i> principalmente	primaquina (en personas que no tienen deficiencia de G6PD).  Para las personas que no pueden tomar primaquina <sup>1</sup> se pueden utilizar otros medicamentos, en función de la resistencia local existente a los antimalaricos.	Cuando se toma para la profilaxis primaria, la primaquina se debe tomar 1-2 días antes de viajar a zonas palúdicas, todos los días, a la misma hora mientras se está en ellas y diariamente durante 7 días después de salir de dichas áreas. La profilaxis primaria con primaquina elimina la necesidad de una terapia de profilaxis terminal <sup>2</sup> .
Transmisión de <i>P. falciparum</i>	Atovacuona/proguanil, doxiciclina, mefloquina Primaquina (para los viajeros que no tienen deficiencia de G6PD).	Atovacuona/proguanil <sup>3</sup> : la profilaxis debe comenzar entre 1 y 2 días antes de viajar a zonas palúdicas y se debe tomar todos los días, a la misma hora, mientras se está en ellas. Después de salir, se debe tomar medicamento diariamente durante 7 días.  Doxiciclina <sup>4</sup> : se debe comenzar 1 o 2 días antes de viajar a zonas palúdicas. Continuar una vez al día, a la misma hora todos los días, durante el viaje y durante 4 semanas después de que el viajero abandona dichas zonas.  Mefloquina: debe iniciarse al menos 2 semanas antes de viajar a zonas palúdicas. Se debe continuar una vez a la semana, en el mismo día de la semana, durante el viaje y durante 4 semanas después que un viajero regresa. Primaquina: idem transmisión de <i>P. vivax</i>
Transmisión de malaria resistente a mefloquina	Atovacuona/proguanil o doxiciclina.	Igual esquemas que malaria sensible a cloroquina.

Fuente: Yellow Book, Cap 3 (en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/malaria>); y WHO (Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition)

**1- Personas que no pueden tomar primaquina:** Embarazadas, mujeres que amamantan a menores de 6 meses y niños menores de 6 meses.

**2- La profilaxis primaria con primaquina elimina la necesidad de una terapia de profilaxis terminal:** Cuando la doxiciclina o mefloquina se usan para la profilaxis primaria, primaquina generalmente se toma en las últimas 2 semanas de profilaxis post-exposición.

Cuando la atovacuona / proguanil se utiliza para la profilaxis, la primaquina se puede tomar durante los últimos 7 días del tratamiento y luego durante otros 7 días. Es preferible que primaquina se administre simultáneamente con el medicamento de la profilaxis primaria. Sin embargo, si esto no es posible, todavía

debe ser administrada después que la medicación para la profilaxis primaria se haya completado.

**3- Atovacuona/proguanil:** Esta combinación es muy bien tolerada y los efectos secundarios son escasos. Los efectos adversos más comunes reportados incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. No debe utilizarse para la profilaxis en niños con un peso menor de 5 kg, mujeres embarazadas o pacientes con terapia de sustitución renal. Se debe utilizar con precaución en pacientes que toman warfarina.

Los medicamentos recomendados en el país para quimioprofilaxis a viajeros a zonas endémicas de malaria son la doxiciclina y la mefloquina. **Ver Tabla 9**

### Doxiciclina:

- Dosis por peso: 1.5 mg /kg/ día.
- Dosis adultos 1 comprimido/día (comp x 100 mg).
- No administrar en niños menores de 8 años, ni embarazo y lactancia.
- Comenzar 1 a 2 días antes del viaje a zona de malaria; tomar a la misma hora del día mientras permanezca en la zona y continuar 4 semanas luego de salir del área.

### Mefloquina:

- Dosis por peso 5 mg/kg/semana.
- Dosis adultos: comprimidos 250 mg, 1 vez x semana (comp. x 250 mg) Es segura en embarazo y lactancia.
- No administrar en menores de 5 kg.
- Comenzar 1 semana antes del viaje (preferentemente 2 a 3) y finalizar 4 semanas luego de salir del área.
- En niños con un peso menor a 5 kg consultar con un infectólogo - pediatra la mejor opción, considerando riesgo beneficio.

Tabla 9: Resumen de dosis de la quimioprofilaxis disponible en el país

Medicamentos dosis mg/kg		
Doxiciclina	Adultos	100 mg/ día
	Niños mayores de 8 años	15 mg/kg/día (máximo 100 mg)
Mefloquina	Adultos	250 mg/semana
	Niños	5mg/kg/semana (Máximo 250 mg)

### Importante:

El MINSAL no proporciona en sus establecimientos ningún tipo de quimioprofilaxis

## VI. Glosario

- **Ciclo eritrocítico:** Ciclo de vida del parásito de la malaria en los glóbulos rojos del hospedero (desarrollo intraeritrocítico) desde la invasión del merozoito a la ruptura del esquizonte. Dura aproximadamente 48 horas en *P. falciparum* y *P. vivax*.
- **Ciclo pre eritrocítico:** El ciclo del parásito de la malaria cuando entra en el hígado del hospedero. Seguido a la inoculación por el mosquito, los esporozoítos invaden células parenquimatosas en el hígado y se multiplican en los hepatocitos por 5-12 días, formando los esquizontes hepáticos. Entonces los esquizontes se rompen liberando merozoides que contiene cada uno los merozoítos los cuales invaden la corriente sanguínea y los glóbulos rojos
- **Combinación terapéutica:** Combinación de dos o más antimaláricos con mecanismos de acción no relacionados
- **Combinación terapéutica con derivados de artemisinina (CTDA):** Una combinación de artemisinina o uno de sus derivados con otro antimalárico.
- **Cura:** Eliminación de los síntomas y de las formas asexuales del parásito de la malaria
- **Cura radical:** En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, la cura radical comprende la cura como ya fue definida además de la prevención de las recaídas.
- **Formas de anillo:** Parásitos de malaria intraeritrocíticos, usualmente conocidos como trofozoítos jóvenes con forma de anillo, algunos tienen pigmento malárico pero en general solo citoplasma y cromatina.
- **Esporozoítos:** formas móviles de los parásitos de la malaria que son infectivos para los humanos al ser inoculados por hembras de mosquitos al alimentarse de sangre. Los esporozoítos invaden los hepatocitos.
- **Esquizontes:** Formas maduras de parásitos de la malaria en las células hepáticas (esquizontes hepáticos) o en glóbulos rojos (esquizontes eritrocíticos) que están bajo división celular. Este proceso se llama esquizogonia.
- **Gametocitos:** Estadios sexuales del parásito de la malaria presente en los glóbulos rojos del huésped, los cuales son infectivos para el mosquito
- **Hipnozoítos:** Estadios hepáticos persistentes del *P. vivax* y *P. ovale* que se mantienen en los hepatocitos del huésped por un intervalo (3-45 semanas) antes de madurar a esquizontes hepáticos. Estos a su vez liberan merozoítos que infectarán glóbulos rojos. Los hipnozoítos son la fuente de las recaídas.

- **Malaria cerebral:** Malaria con coma persistente por más de 30 minutos después de una convulsión se considera ser malaria cerebral. (escala de Glasgow <11, escala de Blantyre <3).
- **Merozoítos:** Parásitos liberados en la corriente sanguínea cuando un esquizonte hepático o eritrocítico se rompe. Los merozoítos invaden entonces los glóbulos rojos.
- **Monoterapia:** Tratamiento antimalárico con un único medicamento. También un único componente activo o una combinación sinérgica de dos componentes con un mecanismo de acción relacionado (como la sulfadoxina-pirimetamina).
- **Parasitemia asexual:** La presencia de parásitos asexuales (trofozoitos y esquizontes) en los glóbulos rojos del hospedero. El nivel de parasitemia se puede expresar de distintas formas: el porcentaje de glóbulos rojos infectados, cuando se hace recuento en un extendido el número de células infectadas por unidad de volumen de sangre, el número de parásitos vistos en un campo microscópico o el número de parásitos visto por 200-1000 glóbulos blancos en el examen de la gota gruesa.
- **Pigmento malárico (hemozoina):** Un pigmento granular café oscuro formado por parásitos de la malaria como producto del catabolismo de la hemoglobina. El pigmento es evidente algunas veces en anillos, en trofozoitos maduros, esquizontes y gametocitos.
- **Plasmodio (*Plasmodium*):** Protozooario parásito que infecta diferentes clases de vertebrados; entre más de 175 especies existentes, cuatro son las que con mayor frecuencia infectan al hombre: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*.
- **Presión de selección:** La resistencia a los antimaláricos aparece y se disemina debido a la ventaja de sobrevivencia selectiva que los parásitos resistentes tienen en presencia de antimaláricos a los que ellos son resistentes.
- **Pruebas de diagnóstico rápido (PDR):** Una prueba diagnóstica en formato de tira diagnóstica, tarjeta o cassette en la cual líneas de colores indican que los antígenos del parásito presentes en la sangre han sido detectados.
- **Recaída:** La reaparición de parasitemia asexual en malaria por *P. vivax* y *P. ovale* derivada de formas hepáticas persistentes. Las recaídas ocurren cuando la infección sanguínea ha sido eliminada pero los hipnozoitos persisten en el hígado y maduran a esquizontes hepáticos después intervalos variables de tiempo.
- **Recrudescencia:** La reaparición de parasitemia asexual después de tratamiento con persistencia de la misma infección que causó la enfermedad original. Se debe a la limpieza incompleta de la parasitemia con el tratamiento y por lo tanto es diferente a la recaída por *P. vivax* y *P. ovale*.

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

## VII. Disposiciones generales

### a. Sanciones por el incumplimiento

Es responsabilidad de todo el personal involucrado en la atención de pacientes en el primer, segundo y tercer nivel, dar cumplimiento a la presente guía clínica, en caso de incumplimiento se aplicarán las sanciones establecidas en la legislación administrativa correspondiente.

### b. De lo no previsto

Todo lo que no esté previsto en la presente guía clínica, se debe resolver a petición de parte, por medio de escrito dirigido al titular de esta cartera de Estado, fundamentando científica y jurídicamente la razón de lo no previsto.

## VIII. Vigencia

La presente guía clínica entrará en vigencia a partir de la fecha de su oficialización por parte del Titular.

San Salvador, a los quince días del mes de junio de dos mil veinte.

A handwritten signature in blue ink is written over a circular official stamp. The stamp is blue and contains the text "MINISTERIO DE SALUD" at the top, "SAN SALVADOR" in the center, and "REP. DE EL SALVADOR, C.A." at the bottom. The stamp also features a central emblem with a sun and a bird.

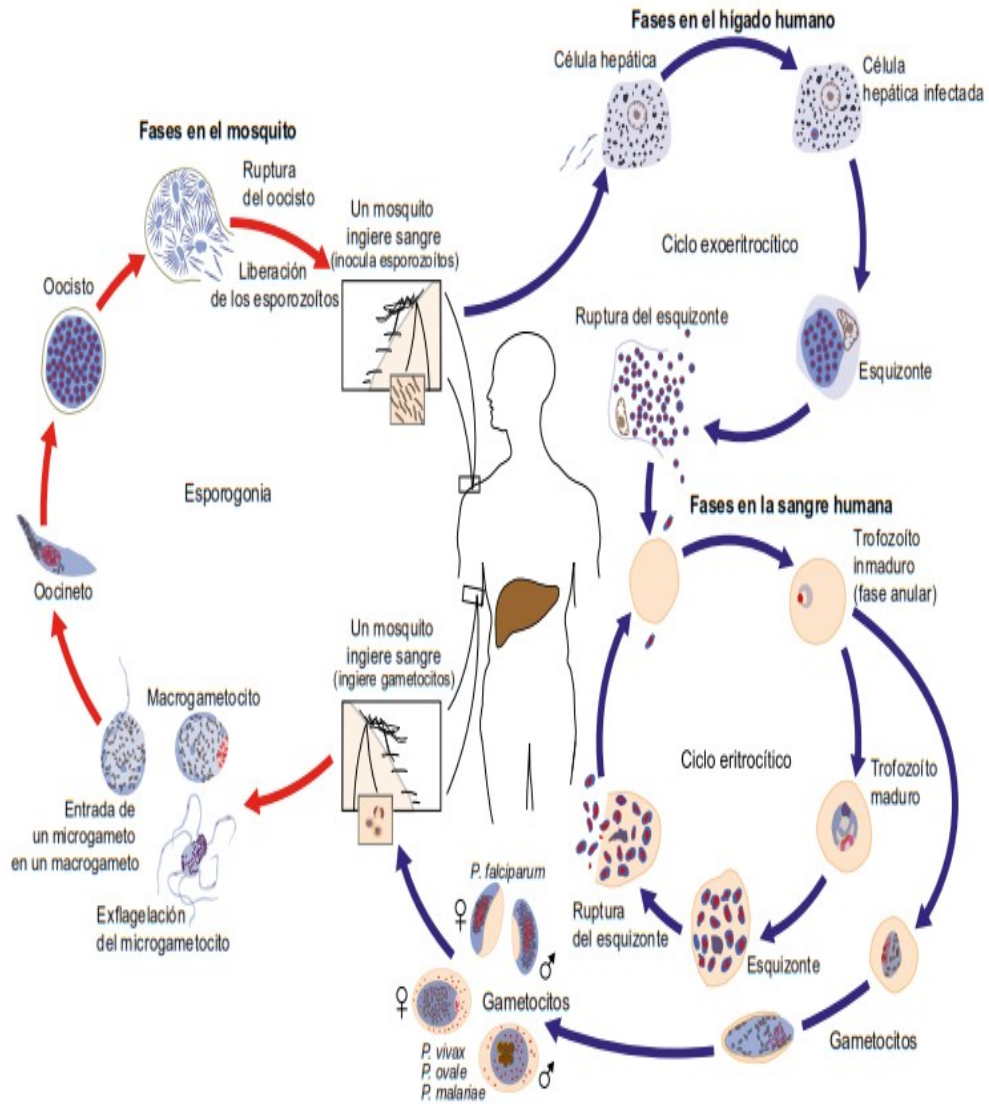
**Dr. Francisco José Alabí Montoya**  
**Ministro de Salud *ad honórem***

## IX. Referencias bibliografías

- OPS- APHA (American Public Health Association): El control de las enfermedades transmisibles. 19ª Edición. Washington DC, 2011. "Paludismo (paludismo)"
- WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition. World Health Organization 2015,
- Paul M. Arguin, Kathrine R. Tan: Yellow Book, Cap. 3: Enfermedades infecciosas relacionadas a los viajes: Malaria. En: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/malaria>

## X. Anexos

### Anexo 1. Ciclo biológico del parásito



Fuente: Marco para la eliminación de la malaria. OPS/OMS 2017. Pag 81

## Anexo 2. Escala Glasgow

Tipo de respuesta	Respuesta	Puntuación
Apertura de los	Espontánea	4 ojos
	A órdenes verbales	3
	A estímulos dolorosos	2
	No responde	1
Mejor respuesta	Orientado	5 verbal
	Confuso	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	No responde	1
Mejor respuesta	Obedece órdenes	6 motora
	Localiza el dolor	5
	Retirada al dolor	4
	Flexión anormal al dolor	3
	Extensión anormal al dolor	2
	No responde	1

Una puntuación < 11 significa un estado de coma.

La escala se puede utilizar repetidamente para evaluar la mejoría o el deterioro



### Anexo 3. Evaluación del tratamiento

La evaluación de la proporción de pacientes que todavía tienen parásitos en el día 3, se realiza con el fin de detectar lo que se considera la primera señal de resistencia a la artemisinina. El seguimiento de falla terapéutica de la primaquina para la curación radical de *P. vivax* varía en la literatura de 3 a 12 meses.

La clasificación de la respuesta al tratamiento se clasifica en:

#### A. Fallo terapéutico temprano

- Signos de peligro en el día 1, 2 o 3, en presencia de parasitemia
- Parasitemia en el día 2 mayor que en el día 0, independientemente de la temperatura axilar
- Parasitemia el día 3 con temperatura axilar = 37,5° C; y
- Parasitemia en el día 3 = 25% del contaje en el día 0.

#### B. Fracaso clínico tardío

- Signos de peligro o malaria grave en presencia de parasitemia en cualquier día entre los días 4 y 28 en pacientes que previamente no cumplen alguno de los criterios de fracaso del tratamiento temprano; y
- La presencia de parasitemia en cualquier día entre el día 4 y día 28 con temperatura axilar = 37,5 ° C en pacientes que previamente no cumplen alguno de los criterios de fracaso del tratamiento temprano.

#### C. Fracaso parasitológico tardío

- Presencia de parasitemia en cualquier día entre el día 7 y día 28 con temperatura axilar < 37,5° C en los pacientes que previamente no cumplen alguno de los criterios de fracaso terapéutico temprano o fracaso clínico tardío.

#### D. Respuesta clínica y parasitológica adecuada

- Ausencia de parasitemia en el día 28, independientemente de la temperatura axilar, en pacientes que previamente no cumplió alguno de los criterios anteriores.

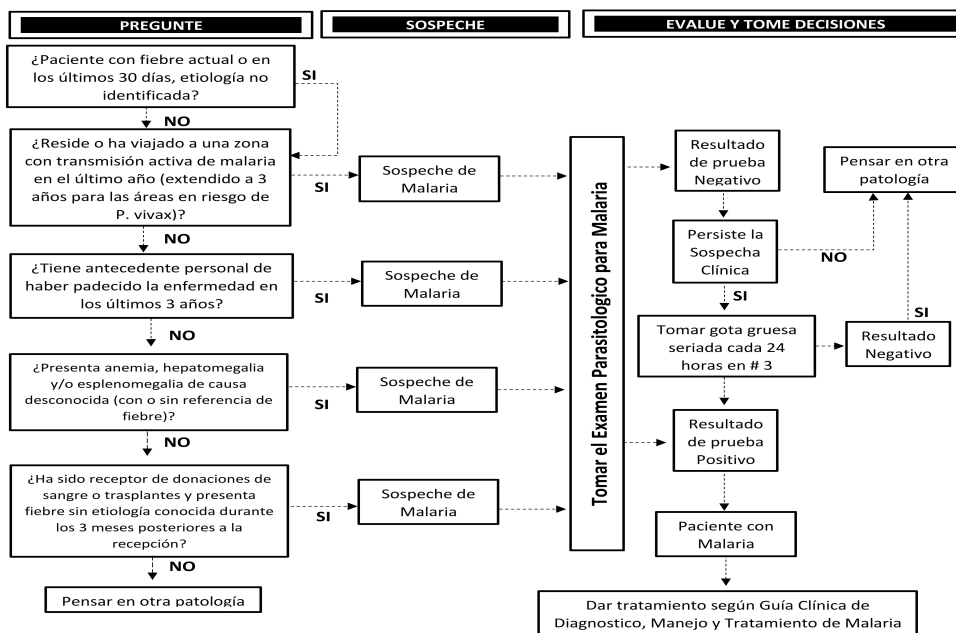
## Anexo 4. Algoritmo de detección de casos sospechosos



MINISTERIO  
DE SALUD

Unidad de Vigilancia de Enfermedades Transmitidas por Vectores  
Programa Nacional de Malaria

### ALGORITMO DE DETECCIÓN DE CASOS SOSPECHOSOS Y MANEJO DE MALARIA EN SERVICIOS DE SALUD



## Anexo 5. Definición de caso de malaria

El Salvador se encuentra en un momento de transmisión local interrumpida (cero casos autóctonos), por lo cual se deben tener en cuenta la definición de caso sospechoso.

### Definición de caso sospechoso de malaria.

Paciente con fiebre actual o en los últimos 30 días, etiología no identificada y que refiera al menos uno o más de los siguientes antecedentes epidemiológicos o clínicos:

- Que resida o haya viajado a una zona con transmisión activa de malaria en el último año (extendido a 3 años para las áreas en riesgo de *P. vivax*),
- Antecedente personal de haber padecido la enfermedad en los últimos 3 años,
- Persona que presente anemia, hepatomegalia y/o esplenomegalia de causa desconocida (con o sin referencia de fiebre),

- Personas con fiebre sin foco y sin nexo epidemiológico identificados que residen en el escenario 3,
- Receptores de donaciones de sangre o trasplantes que presenten fiebre sin etiología conocida durante los 3 meses posteriores a la recepción.

**Anexo 6. Formato de control y seguimiento al tratamiento antimalarico**



MINISTERIO  
DE SALUD

Unidad de Vigilancia de Enfermedades Transmitidas por Vectores  
Programa Nacional de Malaria

**FORMATO DE CONTROL Y SEGUIMIENTO  
AL TRATAMIENTO ANTIMALÁRICO**

Región de salud: \_\_\_\_\_ SIBASI: \_\_\_\_\_  
 Centro de Salud encargada de tratamiento: \_\_\_\_\_  
 Expediente: \_\_\_\_\_ Médico que prescribe: \_\_\_\_\_  
 Nombre de paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Sexo: \_\_\_\_\_ Peso del paciente: \_\_\_\_\_

#	Fecha	Nombre de medicamento	Dosis brindada	Nombre de recurso	Firma de recurso
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

## Anexo 7. Generalidades del tratamiento de malaria grave

Se deben tomar las medidas siguientes en todo paciente con diagnóstico clínico o sospecha de malaria grave:

- Realizar una evaluación clínica rápida, prestando especial atención al estado general y al nivel de consciencia, tensión arterial, frecuencia y profundidad de la respiración y palidez. Buscar rigidez de la nuca y exantemas para descartar diagnósticos alternativos.
- Ingresar al paciente preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos. Si no es posible, en una planta o sala para casos graves, cerca del control de enfermería en una planta general, para que pueda ser vigilado estrechamente.
- Efectuar una comprobación inicial rápida de la glucemia, controlarla frecuentemente y corregir una eventual hipoglucemia.
- Realizar una fundoscopia, si es posible. La presencia de palidez retiniana, alteraciones vasculares o hemorragias ayuda a establecer el diagnóstico. El examen raramente revelará papiledema, que contraindica la punción lumbar.
- Tratar las convulsiones con una benzodiazepina (diazepam, midazolam o lorazepam intravenosos). Si el episodio convulsivo persiste más de 10 minutos tras la primera dosis, se administrará una segunda dosis de diazepam, midazolam o lorazepam. La persistencia de las convulsiones (estado epiléptico) pese a la administración de dos dosis de estos fármacos plantea un desafío. En tal caso se administrará fenitoína por vía intravenosa (18 mg/kg), o fenobarbital por vía intramuscular o intravenosa (15 mg/kg) si es la única opción disponible. Se vigilará repetidamente la respiración, puesto que las dosis altas de fenobarbital producen depresión respiratoria.
- Si no se puede obtener fácilmente confirmación parasitológica de la malaria, se hará una extensión de sangre y se iniciará el tratamiento de la malaria grave basándose en el cuadro clínico.
- Administrar artesunato intravenoso. Si no se dispone de artesunato, se administrará artemetero intramuscular o quinina intravenosa. Si no es posible la administración intravenosa, el artesunato o la quinina se pueden administrar por vía intramuscular en la cara anterior del muslo. Cuando no sea posible o viable el tratamiento parenteral con artesunato o quinina, se deben administrar supositorios de artemisinina o sus derivados antes de remitir al paciente a otro centro.
- Para tratar la malaria grave, los antimaláricos se administrarán por vía parenteral durante un mínimo de 24 horas, aunque el paciente pueda tolerar la medicación oral antes. A continuación se administrará por vía oral una tanda completa del tratamiento combinado basado en la artemisinina que sea eficaz en la zona en la que se adquirió la infección.
- Calcular la dosis de artesunato, artemetero o quinina en mg/kg de peso corporal. Se debe pesar a todos los pacientes y si no es posible se debe hacer una estimación de su peso.
- Proporcionar cuidados de enfermería. Ésto es de importancia vital, sobre todo cuando el paciente está inconsciente.
- Hay que prestar mucha atención al equilibrio hídrico del paciente con malaria grave, para evitar que la hidratación sea excesiva o insuficiente. Las necesidades individuales son muy variables, dependiendo de las pérdidas de líquidos antes del ingreso. Los niños con malaria grave incapaces de retener

líquidos orales, deben tratarse con dextrosa al 5% y mantenerse con solución salina isotónica (0,9%) (3 a 4 ml/kg/h), y los adultos con 1 a 2 ml/kg/h, hasta que puedan volver a tomar y retener líquidos orales. La administración rápida de líquidos en bolos está contraindicada para reanimar a casos de malaria grave. La deshidratación debe tratarse con cautela y lo ideal es basarse en la diuresis, con el objetivo de lograr una diuresis > 1 ml/kg/h, a no ser que el paciente tenga insuficiencia renal anúrica o edema pulmonar, casos en los que la administración debe adaptarse a las necesidades del paciente y ser reevaluada frecuentemente.

- Buscar otras causas tratables de coma. La meningitis se descartará por punción lumbar, y si está contraindicada o no se puede llevar a cabo, el paciente debe recibir tratamiento antibiótico empírico.
- Buscar y tratar otras complicaciones infecciosas o infecciones asociadas.
- Registrar la diuresis y buscar la aparición de orina marrón u oscura (hemoglobinuria) u oliguria, que pueden indicar lesión renal aguda.
- Comprobar la respuesta terapéutica, tanto clínica como parasitológica, mediante observación y extensiones de sangre periódicas.
- Controlar periódicamente temperatura, frecuencia y profundidad de respiración, pulso, tensión arterial y nivel de consciencia. Estas observaciones permitirán identificar complicaciones como hipoglucemia, acidosis metabólica (indicada por la presencia o la aparición de respiración profunda), edema pulmonar o choque hipotensivo. En los niños, un tiempo de llenado capilar > 2 segundos, a menudo asociado a otros signos de deterioro de la perfusión, define un grupo de alto riesgo que debe ser vigilado estrechamente.
- Reducir la temperatura corporal elevada (> 39 °C) administrando paracetamol o acetaminofén como antipirético. El paciente puede sentirse mejor pasándole de vez en cuando una esponja mojada con agua al tiempo y abanicándolo.
- Determinar periódicamente hematócrito o concentración de hemoglobina, glicemia, urea o creatinina y electrolitos en plasma.
- Evitar los fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (aspirina, corticosteroides).
- Si aparecen complicaciones pueden ser útiles controles más complejos como ejemplo, medición del pH arterial o gasometría sanguínea). Ello dependerá del equipo, la experiencia y las aptitudes disponibles in situ.

## Anexo 8. Manejo de las complicaciones de malaria grave

### Anemia

<b>Características clínicas</b>	La anemia es frecuente en la malaria grave y puede asociarse a infecciones bacterianas secundarias. Es una complicación de la malaria particularmente importante en embarazadas
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Si el hematocrito cae por debajo del 20% o la concentración de hemoglobina lo hace por debajo de 7 g/dl, se debe administrar una transfusión de sangre fresca (20ml/kg) o globulos rojos empacados (10mg/kg), sometida a las pruebas de detección de enfermedades infecciosas (si no se dispone de sangre fresca se puede utilizar la almacenada en un banco de sangre).</li><li>▪ Si fuera necesario, se debe administrar pequeñas dosis intravenosas de furosemida (20 mg) durante la transfusión para evitar una sobrecarga circulatoria.</li><li>▪ Se debe incluir el volumen de células o sangre transfundidas en los cálculos del balance hídrico.</li></ul>

### Lesiones renales agudas

<b>Características clínicas</b>	La disfunción renal aguda (lesión o insuficiencia renales) con aumento de las concentraciones séricas de creatinina y de la uremia es una importante manifestación de malaria grave, sobre todo en adultos y niños mayores. Aunque la oliguria es frecuente, algunos pacientes mantienen una diuresis normal pese al aumento de urea y creatinina. La disfunción renal puede formar parte de una disfunción multiorgánica en infecciones fulminantes, casos en los que tiene mal pronóstico, o puede aparecer tras la recuperación de la función de otros órganos vitales, casos que habitualmente sobreviven si se puede mantener la diálisis hasta que se resuelvan las lesiones renales, que en la malaria se deben a necrosis tubular aguda y son siempre reversibles en los supervivientes.
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Descartar deshidratación (hipovolemia) mediante el examen clínico, incluidas mediciones de presión venosa yugular y de disminución de tensión arterial, cuando el paciente pasa del decúbito a la semiincorporación con el tronco a 45°.</li><li>▪ Si el paciente está deshidratado, infundir cuidadosamente solución salina isotónica para corregir la hipovolemia, controlando la presión venosa yugular clínicamente con el paciente semiincorporado con el tronco a 45°.</li><li>▪ Si la oliguria persiste tras una rehidratación adecuada y la uremia y la creatininemia siguen aumentando, puede ser necesaria diálisis (mediante hemofiltración o hemodiálisis y, si no se dispone de ninguna de las dos, mediante diálisis peritoneal), que se instaurará lo antes posible, sobre todo en caso de enfermedad aguda fulminante.</li><li>▪ La hemofiltración es más eficiente que la diálisis peritoneal y se asocia a una mortalidad significativamente menor.</li><li>▪ La diálisis solo se debe llevar a cabo en centros con medios humanos y técnicos para realizarla adecuadamente y para proporcionarle al paciente una atención máxima. Siempre que sea posible, se debe ingresar al paciente para realización de la diálisis.</li></ul>

## Hipoglucemia


<b>Características clínicas</b>	<p>La hipoglucemia (glucemia &lt; 2,2 mmol/l) es una manifestación importante de la malaria por <i>P. falciparum</i> y se asocia a un aumento del riesgo de muerte. Aparece en tres grupos de pacientes que pueden solaparse:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes con enfermedad grave, especialmente niños pequeños;</li><li>• Pacientes tratados con quinina, debido a la hiperinsulinemia inducida por el fármaco, y;</li><li>• Embarazadas, tanto en el momento del ingreso como después del tratamiento con quinina.</li></ul> <p>En pacientes conscientes, la hipoglucemia puede presentarse con los síntomas clásicos de ansiedad, sudoración, midriasis, ahogo, sensación de frío, taquicardia y mareos. Si los síntomas son prolongados y graves, el paciente puede perder la consciencia. La hipoglucemia puede precipitar convulsiones generalizadas y posturas en extensión.</p> <p>La hipoglucemia puede pasar fácilmente inadvertida porque todas estas características clínicas pueden aparecer en malaria grave por sí solo. El deterioro del nivel de consciencia puede ser el único signo. La hipoglucemia debe confirmarse, de forma ideal con una prueba rápida, sobre todo en los grupos de alto riesgo antes mencionados.</p>
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tanto si se detecta mediante un análisis de sangre, como si se sospecha clínicamente, la hipoglucemia (umbral de intervención: &lt; 3 mmol/l) se tratará administrando 25 g de dextrosa (preferiblemente al 10%) en pocos minutos. Las soluciones de dextrosa al 50% y al 25% son viscosas e irritantes, por lo que no se deben utilizar. La dosis habitual es de 50 ml de dextrosa al 50% (25 g) diluidos en 100 ml de</li><li>▪ Cualquier líquido de infusión e infundidos a lo largo de 3 a 5 min.</li><li>▪ Seguir con una infusión intravenosa de 200 a 500 mg/kg/h de dextrosa al 5% o 10%.</li><li>▪ Seguir controlando la glucemia (con tiras reactivas rápidas si las hay) para regular la infusión de dextrosa. Recuérdese que la hipoglucemia puede recurrir incluso después del tratamiento con dextrosa intravenosa.</li></ul>

## Acidosis metabólica

<b>Características clínicas</b>	<p>La acidosis metabólica es frecuente en malaria grave y es una importante causa de muerte. Se asocia a hiperlactacidemia. La disminución del bicarbonato plasmático es el mejor factor pronóstico en malaria grave. La acidosis se debe principalmente a la obstrucción microvascular por eritrocitos parasitados secuestrados. La mayoría de los adultos con acidosis grave no tienen hipovolemia, y en los que la tienen la acidosis no suele responder a la rehidratación. En adultos y niños mayores la acidosis puede deberse a insuficiencia renal aguda. La acidosis suele acompañar a hipoglucemia.</p> <p>Signos clínicos de acidosis La respiración de Kussmaul, característica de acidosis, es laboriosa, rápida y profunda. Suele estar presente en malaria cerebral, anemia intensa o hipoglucemia y cuando hay signos de deterioro de la perfusión tisular. En muchos de estos casos la disnea se asocia a un aumento del riesgo de muerte. Si se dispone de medios para ello, se deben medir gases sanguíneos y pH arterial, y seguir monitorizando la oxigenación mediante oximetría.</p>
<b>Tratamiento</b>	<p>Si hay signos de deshidratación:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Se debe administrar solo líquidos isotónicos (solución salina al 0,9%) en infusión intravenosa lenta para restablecer el volumen circulatorio, pero evítense la sobrecarga circulatoria, que puede precipitar rápidamente un edema pulmonar mortal.</li><li>▪ Se debe controlar la tensión arterial, el volumen de orina (cada hora) y la presión venosa yugular.</li><li>▪ Sw debe mejorar la oxigenación despejando las vías respiratorias, aumentando la concentración de oxígeno inspirado y asistiendo la ventilación artificialmente, si fuera necesario.</li></ul>



## Edema pulmonar

<b>Características clínicas</b>	<p>El edema pulmonar es una complicación seria de malaria grave por <i>P. falciparum</i>, y tiene una elevada mortalidad (más del 80%); el pronóstico es mejor en malaria por <i>P. vivax</i>. El edema pulmonar puede aparecer varios días después del inicio de la quimioterapia, cuando el estado general del paciente ya va mejorando y la parasitemia periférica va disminuyendo.</p> <p>En malaria el edema pulmonar tiene las características del síndrome de distrés respiratorio agudo, lo cual implica un aumento de permeabilidad capilar pulmonar. El edema pulmonar también puede ser yatrógeno, a causa de una sobrecarga de líquidos. Es difícil distinguir clínicamente estas dos situaciones, que por otra parte pueden coexistir. En la malaria grave por <i>P. falciparum</i> el edema pulmonar suele asociarse a otras complicaciones palúdicas. El primer indicio de edema pulmonar inminente es el aumento de la frecuencia respiratoria, que precede la aparición de los demás signos torácicos. La hipoxia puede causar convulsiones y deterioro del nivel de consciencia, y el paciente puede fallecer en pocas horas.</p> <p>Figura: Aspecto radiográfico del edema pulmonar agudo, similar al del síndrome de distrés respiratorio agudo, en un paciente con malaria cerebral</p> 
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mantener al paciente erguido; elevar la cabecera de la cama o bajarle los pies.</li><li>▪ Administrar una concentración alta de oxígeno con cualquier método práctico, incluida la ventilación mecánica.</li><li>▪ Administrar un diurético; 0,6 mg/kg de furosemida (dosis para adultos: 40 mg) en inyección intravenosa. Si no hay respuesta, aumentar la dosis progresivamente hasta un máximo de 200 mg.</li><li>▪ Las unidades de cuidados intensivos bien equipadas dispondrán de ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración y ventilación con volumen corriente bajo, así como de una amplia gama de fármacos vasoactivos y monitorización hemodinámica.</li><li>▪ En caso de edema pulmonar por sobrehidratación, además de lo anterior habrá que:<ul style="list-style-type: none"><li>–Detener la administración intravenosa de líquidos y administrar furosemida.</li></ul></li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Si no mejora, extraer 250 ml de sangre por flebotomía y guardarla en una bolsa para transfusión, de modo que más tarde se pueda volver a administrar al paciente.</li> <li>-En caso de disfunción renal y ausencia de respuesta a los diuréticos, utilizar la hemofiltración, si es posible.</li> </ul>
--	---

### Choque

<b>Características clínicas</b>	<p>Algunos pacientes ingresan en estado de colapso, con una tensión arterial sistólica &lt; 80 mm Hg (10,7 kPa) en decúbito supino; piel fría, sudorosa y cianótica; vasoconstricción de las venas periféricas, y pulso rápido y débil. Este cuadro clínico puede indicar la presencia de septicemia como complicación, buscar la posible localización de la infección bacteriana asociada: por ejemplo, meningitis, neumonía, infección urinaria (especialmente si hay una sonda permanente) o infección en el lugar de administración de inyecciones intravenosas.</p> <p>Los pacientes con edema pulmonar o acidosis metabólica, así como aquellos con hemorragia digestiva masiva o rotura esplénica (una posible complicación de la infección por <i>P. vivax</i>) también pueden presentar choque. Otro factor que puede contribuir a la hipotensión es la deshidratación con hipovolemia.</p>
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Corregir la hipovolemia con un expansor plasmático apropiado (sangre fresca, plasma, dextrano 70 o poliglicanos). Si no se dispone de ninguno de ellos, administrar solución salina isotónica.</li> <li>▪ Tomar una muestra de sangre para cultivo e iniciar inmediatamente un tratamiento con antibióticos de amplio espectro apropiados.</li> <li>▪ Una vez en poder de los resultados del hemocultivo y el antibiograma, evaluar nuevamente el tratamiento antibiótico.</li> <li>▪ Monitorizar la presión venosa yugular</li> </ul>

### Sangrado anormal y coagulación intravascular diseminada

<b>Características clínicas</b>	<p>Ocasionalmente puede haber sangrado gingival, epistaxis, petequias y hemorragias subconjuntivales. La coagulación intravascular diseminada, complicada con hemorragias clínicamente importantes (hematemesis o melenas, por ejemplo) ocurre en menos del 5% de los pacientes y es más frecuente en entornos con transmisión baja.</p>
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transfundir sangre fresca, factores de la coagulación o plaquetas, según las necesidades.</li> <li>▪ Administrar 10 mg de vitamina K en inyección intravenosa lenta.</li> <li>▪ Iniciar protección gástrica parenteral con un bloqueante de los receptores histaminérgicos H2 (ranitidina) o un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol).</li> <li>▪ La trombocitopenia está casi siempre presente en la malaria por <i>P. falciparum</i> (fiebre hemoglobinúrica), generalmente sin otras alteraciones de la coagulación. En la mayoría de los casos no se acompaña de sangrado y no requiere tratamiento. El número de plaquetas suele normalizarse tras el tratamiento exitoso de la malaria.</li> </ul>

## Hemoglobinuria

<b>Características clínicas</b>	La hemoglobinuria es infrecuente en la malaria. En el adulto puede asociarse a anemia y disfunción renal. Los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, pueden sufrir hemólisis intravascular y hemoglobinuria precipitadas por primaquina u otros fármacos oxidantes, incluso en ausencia de malaria.
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mantener el tratamiento antipalúdico apropiado si hay parasitemia.</li><li>▪ Si fuera necesario, transfundir sangre fresca sometida a las pruebas pertinentes de detección de enfermedades infecciosas.</li><li>▪ Los casos de oliguria y aumento de uremia y creatinina sérica (es decir, lesión renal aguda), pueden necesitar diálisis. Referir al paciente a un hospital para a realización de la diálisis.</li></ul>

### Anexo 9. Cuidados de generales de enfermería

Los buenos cuidados de enfermería son de importancia vital en pacientes con malaria grave.

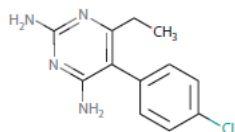
1. Una atención de enfermería meticulosa puede salvar la vida del paciente, especialmente si está inconsciente. Se debe mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y tener al paciente en decúbito lateral o semiprono para evitar la aspiración de líquidos. Si el paciente está inconsciente se debe insertar una sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico para reducir al mínimo el riesgo de neumonía por aspiración, una complicación potencialmente mortal que hay que tratar inmediatamente.
2. Cambiar al paciente de posición cada 2 horas La cama ha de estar siempre seca. Se debe prestar especial atención a las zonas de presión.
3. Sospechar elevación de la presión intracraneal en pacientes con respiración irregular, posturas anormales, empeoramiento del coma, midriasis o anisocoria, elevación de la tensión arterial y reducción de la frecuencia cardiaca o papiledema.
4. En estos casos se debe mantener al paciente en decúbito supino con la cabecera de la cama elevada.
5. Mantener un registro cuidadoso de la ingesta y la eliminación de líquidos. Si no es posible, se debe pesar al paciente diariamente para calcular de forma aproximada el balance hídrico. Siempre que no esté contraindicado (sobrecarga de líquidos), los pacientes que no puedan tomar líquidos por vía oral, deben recibir líquidos de mantenimiento que contengan dextrosa hasta que puedan volver a beber y retener los líquidos. Se debe comprobar frecuentemente la velocidad de infusión de los líquidos: las infusiones demasiado rápidas o demasiado lentas pueden ser peligrosas.
6. Controlar la temperatura, el pulso, la respiración, la tensión arterial y el nivel de consciencia. Estos controles deben hacerse cada 4 horas, como mínimo, hasta que el paciente esté fuera de peligro.

7. Informar inmediatamente en caso de deterioro del nivel de consciencia, aparición de convulsiones o cambios de comportamiento. Todos estos cambios indican situaciones que requieren tratamientos adicionales.
8. Si la temperatura rectal supera los 39 °C hay que desvestir al paciente, administrar paracetamol oral o rectal y refrescar al niño pasándole una esponja con agua templada y abanicándolo.
9. Anotar todo episodio de hemoglobinuria (orina roja o negra). En tal caso, determinar el grupo sanguíneo, tener preparada sangre compatible lista para transfundir si fuera necesario, y aumentar la frecuencia de las determinaciones del hematocrito, dado que puede aparecer rápidamente una anemia intensa. En esta situación, es preferible determinar el hematocrito que la concentración de hemoglobina, porque esta última cuantifica la hemoglobina plasmática libre, además de la hemoglobina eritrocitaria.

#### Anexo 10. Características farmacológicas de los antimaláricos de uso en El Salvador

##### Cloroquina

Peso molecular: 436.0



La cloroquina es una 4-aminoquinoleína que ha sido usada extensivamente para el tratamiento y prevención de la malaria. La resistencia diseminada a este medicamento hace que en la actualidad prácticamente no sea útil en el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en la mayoría de

regiones del mundo, aunque se mantiene todavía considerablemente efectiva para el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Como con otras 4-aminoquinoleínas no produce cura radical.

##### Formulación

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

##### Farmacocinética

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

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

### **Toxicidad**

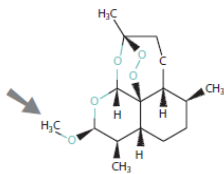
La cloroquina tiene un margen bajo de seguridad y es muy peligrosa en sobredosis. Dosis elevadas de cloroquina son usadas para el tratamiento de la artritis reumatoidea, entonces los efectos adversos son vistos más frecuentemente en pacientes con artritis. La droga es generalmente bien tolerada. El principio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

### **Interacciones medicamentosas**

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

## Artemether

Peso molecular: 298.4



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

## Formulaciones

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

## Farmacocinética

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

## Toxicidad

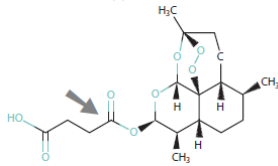
En todas las especies de animales donde fué probado, el artemether intramuscular y el artemetil causaron un patrón inusual selectivo de daño neuronal a ciertos núcleos del cerebro. La neurotoxicidad en animales experimentales se relaciona con las concentraciones sostenidas que siguen la administración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

## Interacciones medicamentosas:

No conocidas.

## Artesunato

Peso molecular: 384.4



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

## Formulaciones

- Tabletas conteniendo 50 mg o 200mg de artesunato sódico
- Ampollas: para inyección intramuscular o intravenosa, conteniendo 60 mg de ácido artesúnico con una ampolla separada de 5% de solución de bicarbonato de sodio.
- Cápsulas rectales, conteniendo 100mg o 400mg de artesunato sódico

## Farmacocinética

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

## Toxicidad

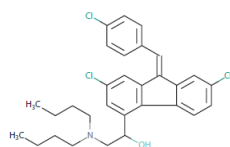
Igual que en artemisinina

## Interacciones medicamentosas

No conocidas

## Lumefantrine

Peso molecular: 528.9



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

## Formulaciones

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

## Farmacocinética

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

## Toxicidad

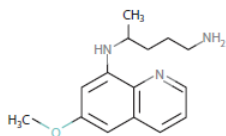
A pesar de similares con la estructura y propiedades farmacocinéticas con halofantrine, el lumefantrine no prolonga significativamente el intervalo QT del electrocardiograma y no tiene otra toxicidad de significancia. De hecho, la droga parecer ser muy bien tolerada. Efectos adversos reportados son generalmente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

## Interacciones medicamentosas

El fabricante de artemeter-lumefantrine recomienda evitar lo siguiente: jugo de pomelo, antiarrítmicos, como amiodarona, disopiramida, flecainida, procainamida y quinidina; antibacteriales, como macrólidos y quinolonas; todos los antidepresivos; antimicóticos como imidazoles y triazoles; terfenadina; otros antimaláricos; todas los medicamentos antipsicóticos; y betabloqueadores, tales como metoprolol y sotalol. Sin embargo, no hay evidencia de que la coadministración con estos medicamentos sea peligrosa.

## Primaquina

Peso molecular: 259.4



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

## Formulaciones

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



## Farmacocinética

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

## Toxicidad

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

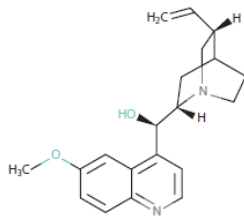
Otro efecto poco común es una anemia leve y leucocitosis. Sobredosis puede resultar en leucopenia, agranulocitosis, síntomas gastrointestinales, anemia hemolítica y metahemoglobinemia con cianosis.

## Interacciones medicamentosas

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

## Quinina

Peso molecular: 324.4



La quinina es un alcaloide derivado de la corteza del árbol de la Cinchona. Son cuatro los alcaloides que pueden ser derivados de esta corteza: quinina (el principal alcaloide), quinidina, cinchonina y cinchonidina. Quinina es el Lesteroisomero de la quinidina. La quinina actúa principalmente en el estado de trofozoitos maduros del desarrollo del parásito y no previene el secuestro o el

desarrollo futuro de estadios circulantes de anillos de *P. falciparum*. Al igual que otros antimaláricos de estructura similar, la quinina también elimina los estadios sexuales de *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, pero no gametocitos maduros de *P. falciparum*. Esta droga no elimina los estadios pre-eritrocíticos de parásitos de malaria. Los mecanismos de acción de este antimalárico se cree que involucran la inhibición de la detoxificación del grupo hemo en la vacuola alimenticia, pero esto no está bien entendido.

## Formulaciones

- Tabletas de quinina hidroclorehidrato, quinina dihidroclorehidrato, quinina sulfato y quinina bisulfato, conteniendo 82%, 82%, 82.6% y 59.2% de quinina base, respectivamente

- Solución inyectable de quinina hidroclorehidrato, quinina dihidroclorehidrato y quinina sulfato, conteniendo 82%, 82% y 82.6% de quinina base, respectivamente

### **Farmacocinética**

Las propiedades farmacocinéticas de la quinina son alteradas significativamente por la infección de la malaria, con reducción en el volumen de distribución aparente y en la depuración en proporción con la severidad de la enfermedad. En niños, por debajo de los dos años de edad, con malaria severa, las concentraciones son levemente superiores que en niños mayores y en adultos. No hay evidencia de cinética dosis-dependiente. La quinina es rápida y casi completamente absorbida en el tracto gastrointestinal y el pico de concentración plasmática ocurre 1 – 3 h después de la administración oral del sulfato o bisulfato. La droga es bien absorbida después de la inyección intramuscular en la malaria severa. La unión a proteínas plasmáticas es de 80% en sujetos sanos, pero llega a 90% en pacientes con malaria. La quinina es ampliamente distribuida a través del cuerpo, incluyendo el fluido cerebroespinal (2-7% de los valores plasmáticos), leche materna (aproximadamente 30% de las concentraciones en el plasma materno), y en la placenta. Ocurre un extensivo metabolismo vía citocromo P450 en el hígado y la eliminación de los metabolitos más polares es especialmente renal. El metabolito inicial, 3-hidroxiquinina contribuye aproximadamente a un 10% de la actividad antimalárica, pero se puede acumular en falla renal. La excreción es incrementada en la orina ácida. La vida media de eliminación es de cerca de 11h en sujetos sanos, 16h en malaria no complicada y 18 h en malaria severa. Pequeñas cantidades aparecen en la bilis y la saliva.

### **Toxicidad**

La administración de quinina o sus sales regularmente causa un complejo de síntomas conocidos como cinchonismo, los cuales se caracterizan en su forma leve por tinitus, alteración de la audición de tonos altos, dolor de cabeza, náusea, mareo y disforia y algunas veces disturbios de visión. Las manifestaciones más severas incluyen vómito, dolor abdominal, diarrea y vértigo severo. Las reacciones de hipersensibilidad van desde urticaria, broncoespasmo, rubor en la piel y fiebre, pasando por trombocitopenia mediada por anticuerpos y anemia hemolítica hasta síndrome hemolítico urémico que compromete la vida del paciente. La hemólisis masiva con falla renal (fiebre de agua negra) ha sido relacionada epidemiológica e históricamente a la quinina, pero su etiología permanece incierta. La reacción adversa más importante en el tratamiento de la malaria severa es la hipoglicemia hiperinsulinémica, que es particularmente común en el embarazo (50% de las mujeres embarazadas con malaria severa tratadas con quinina). Las inyecciones intramusculares de diclorhidrato de quinina son ácidas (pH 2) y causan dolor, necrosis focal y en algunos casos obsesos, siendo en áreas endémicas causa de parálisis del nervio ciático. La hipotensión y paro cardíaco puede resultar de una inyección intravenosa rápida. La quinina

intravenosa debe ser dada solo por infusión, nunca en inyección. La quinina causa una prolongación de aproximadamente 10% en el intervalo QT del electrocardiograma, principalmente como resultado de una leve ampliación del QRS. El efecto en la repolarización ventricular es mucho menos que con la

quinidina. La quinina ha sido usada como un abortivo, pero no hay evidencia de que cause aborto, trabajo de parto prematuro o anormalidades fetales con su uso terapéutico. Sobredosis de quinina puede causar toxicidad óptica, incluyendo ceguera por toxicidad retiniana directa y cardiotoxicidad y puede ser fatal. Los efectos cardiotoxicos son menos frecuentes que los de la quinidina e incluyen disturbios en la conducción, arritmias, angina, hipotensión que puede provocar paro cardíaco y falla circulatoria. El tratamiento es en gran medida de apoyo, prestando especial atención al mantenimiento de la presión arterial, la glucosa y la función renal y al tratamiento de las arritmias.

### **Interacciones medicamentosas**

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