GUÍA PARA EL MANEJO CLÍNICO DE CASOS DE PALUDISMO EN ARGENTINA EN CONTEXTO DE ELIMINACIÓN 2018

COBERTURA UNIVERSAL de SALUD

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministro de Salud de la Nación

Prof. Dr. Adolfo Rubinstein

Secretario de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos

Dr. Mario Sergio Kaler

Subsecretaria de Prevención y Control de Enfermedades Comunicables e Inmunoprevenibles

Dra. Miriam Burgos

Directora Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud

Dra. Patricia Angeleri

EQUIPO TÉCNICO

MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Coordinación de Vectores - Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud.

Patricia Angeleri (Directora)

Laura Brandt (Coordinadora)

Susana Lloveras

Alicia Mañana

Claudia Ochoa

Equipo técnico de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud

Contacto: vectores.msalnacion@gmail.com

ABREVIATURAS

ATM	Artemeter
ANLIS	Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
DNEASS	Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud
FOD	Fiebre de origen desconocido
LUM	Lumefantrine
ODM	Objetivo de Desarrollo del Milenio
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PEED	Programa de Evaluación Externa del Desempeño
PNP	Programa Nacional de Paludismo
SNLRR	Sistema Nacional de Laboratorios de Referencia y Redes
SNVS	Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud
TDR	Test de diagnóstico rápido

CONTENIDO

AUTORIDADES 2
EQUIPO TÉCNICO 3
ABREVIATURAS 4
INTRODUCCIÓN 7
1. CONCEPTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD 11
1.1 AGENTE INFECCIOSO: EL PLASMODIO Y SU CICLO DE VIDA 11
1.2 TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD 13
1.3 SUSCEPTIBILIDAD 13
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR PALUDISMO 14
1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL 16
2. EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO EN PALUDISMO 18
2.1 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO 18
2.1.1 Microscopía óptica 18
2.1.2 Test de diagnóstico rápido 19
2.1.3 Diagnóstico molecular 19
2.2 PRUEBAS DE LABORATORIO COMPLEMENTARIAS 20
3. TRATAMIENTO DE PALUDISMO NO COMPLICADO 21
3.1 CONSIDERACIONES GENERALES 21
3.2 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS 22
3.2.1 Esquemas de tratamiento de paludismo según especie, presentación clínica y fortaleza de la evidencia clínica 22
3.2.2 Tratamiento para Paludismo no complicado por *P. vivax, P. ovale, P. malariae y P. knowlesi* 24
3.2.3 Tratamiento para Paludismo no complicado por *P. falciparum* 25
3.2.4 Tratamiento para infecciones mixtas: 26
4. TRATAMIENTO DEL PALUDISMO GRAVE 28
4.1 PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM* 28
4.2 PALUDISMO GRAVE POR *P. VIVAX* 29
4.3 MEDIDAS DE SOSTÉN HEMODINÁMICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES EN EL PALUDISMO GRAVE 29
4.4 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS PARA LAS FORMAS GRAVES DE PALUDISMO (CUALQUIER ESPECIE) 30
5. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE 31
5.1 RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE. CONCEPTOS A TENER EN CUENTA. 31
5.2 EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DEL FRACASO TERAPÉUTICO 32
Clasificación de la respuesta al tratamiento 32
5.3 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA 33
5.3.1 Tratamiento de segunda línea para Plasmodium vivax u ovale 33
5.3.2 Tratamiento de segunda línea para Plasmodium falciparum 34

6. CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO DEL PALUDISMO EN SITUACIONES ESPECIALES ... 35
6.1 INFECCIÓN POR PALUDISMO EN EL EMBARAZO. INFECCIÓN CONGÉNITA ... 35
6.1.1 Recomendaciones para el manejo clínico del paludismo no complicado y grave en mujeres embarazadas y en niños menores de 6 meses ... 35
6.1.2 Tratamiento específico para infecciones de paludismo no complicada por *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale o Plasmodium malariae* en embarazadas y niños menores de 6 meses .. 36
6.1.3 Tratamiento específico para infecciones de paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* en embarazadas, mujeres amamantando menores de 6 meses y niños menores de 6 meses 37
6.2 HIPERPARASITEMIA POR *P. FALCIPARUM* ... 39
6.3 PACIENTES COINFECTADOS CON VIH / SIDA ... 39
6.4 PACIENTES COINFECTADOS CON TUBERCULOSIS ... 40
6.5 PALUDISMO ADQUIRIDO POR TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA ... 40
6.6 ALTERACIONES GENÉTICAS DEL HUÉSPED ... 40
6.6.1 Consideraciones acerca de la deficiencia de G6PD ante la prescripción de Primaquina. . 41
7. QUIMIOPROFILAXIS ... 45
7.1 GENERALIDADES ... 45
7.2 QUIMIOPROFILAXIS RECOMENDADA EN ARGENTINA ... 48
8. FARMACOVIGILANCIA ... 50
8.1 COMPETENCIAS DE LA FARMACOVIGILANCIA ... 50
8.2 FARMACOVIGILANCIA EN LA ARGENTINA ... 50
ANEXO 1: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ... 52
ANEXO 2. TABLAS DE TRATAMIENTO PARA PALUDISMO. ... 53
ANEXO 3. DROGAS PROVISTAS POR EL PROGRAMA NACIONAL DE PALUDISMO: ... 56
ANEXO 4. CONSIDERACIONES SOBRE EL DÉFICIT DE G6PD ... 59
Epidemiología de la distribución de la deficiencia de la G6PD ... 59
Frecuencia en la Argentina de la deficiencia de G6PD ... 59
Clasificación de la actividad de la enzima según la OMS para establecer la gravedad o riesgo de hemólisis ... 60
Presentación clínica ... 60
Diagnóstico de laboratorio ... 61
Manejo clínico ... 61
ANEXO 5. FICHA DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADEVERSOS O FALTA DE EFECTIVIDAD DE MEDICAMENTOS ... 63
(PARA PROFESIONALES DE LA SALUD Y PÚBLICO EN GENERAL) ... 63
GLOSARIO GENERAL ... 65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ... 68

INTRODUCCIÓN

El paludismo o 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. El paludismo se multiplica en situaciones de crisis social y ambiental, donde los sistemas de salud son débiles y en las comunidades desfavorecidas. El paludismo 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.

Se estima que la tasa de incidencia del paludismo disminuyó en un 18% a nivel mundial, de 76 a 63 casos por cada 1.000 habitantes en riesgo, entre 2010 y 2016. La región de Asia Sudoriental registró el mayor descenso (48%) seguido de las Américas (22%) y la región Africana (20%). A pesar de estas reducciones, entre 2014 y 2016 la tendencia en la incidencia de casos se ha incrementado sustancialmente en las Américas, y marginalmente en las regiones de Asia Sudoriental, Pacífico Occidental y África (países miembros de la OMS).

En el año 2016, hubo un estimado de 445.000 muertes por paludismo a nivel mundial, en comparación con las 446.000 muertes estimadas para el año anterior (2015). El 91% de todas las muertes por paludismo en 2016 correspondieron a la región Africana seguida con un 6% por la región de Asia Sudoriental, de acuerdo a lo reportado por la OMS (Tabla 1).

Tabla 1: Estimación de la carga de paludismo por región. Año 2016

REGION	CASOS DE PALUDISMO	MUERTES POR PALUDISMO
África	194 millones	407.000
América	875.000	650
Este del Mediterráneo	4.3 millones	8.200
Sud Este Asiático	14.6 millones	27.000
Oeste del Pacífico	1.6 millones	3.300
Mundial	216 millones	445.000

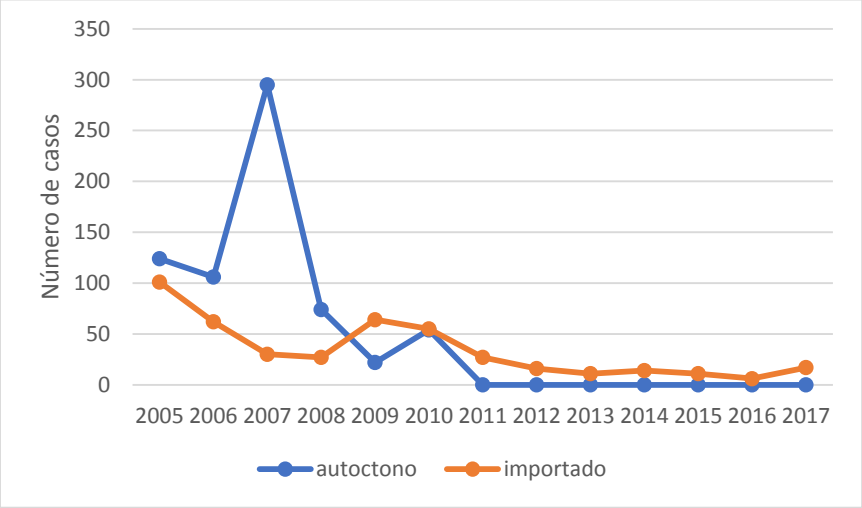
Fuente: Informe Mundial de malaria 2017. WHO, 2018.

En todas las regiones se registró una reducción en la mortalidad cuando se compararon los datos del año 2016 contra los del 2010, con la excepción de la región del Mediterráneo Oriental, donde las tasas de mortalidad se mantuvieron prácticamente sin cambios en éste período. El mayor descenso se produjo en las regiones de Asia Sudoriental (44%), África (37%) y en las Américas (27%). Sin embargo, entre 2015 y 2016, se ha observado que esta tendencia de descenso de la mortalidad, se ha frenado en las regiones de África, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental y aumentó en las regiones del Mediterráneo Oriental y las Américas.

Situación actual en Argentina

En Argentina, como resultado de las acciones llevadas a cabo por el Ministerio de Salud de la Nación, en estrecha colaboración con las provincias y los servicios de salud, la distribución geográfica de la enfermedad se fue acotando paulatinamente: a partir de 2005, las provincias que aún registraban casos autóctonos de *P. vivax* eran Salta, Jujuy y Misiones. Desde ese año la tendencia de casos de paludismo se mantuvo descendente hasta el 2007, año en el que se registró un brote en el departamento de Iguazú, provincia de Misiones (Figura 1). Luego de este brote, los casos en el país continuaron descendiendo progresivamente hasta la **eliminación de la transmisión local en el 2010, año en que se notifican los últimos casos autóctonos por *P. vivax***.

Figura 1: Casos de paludismo clasificados por origen de la infección en Argentina 2005-2017



Fuente: Elaboración propia de la Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación.

En relación a los casos importados, entre la SE 1 de 2005 y la SE 30 de 2018 se notificaron 452 casos importados de paludismo. La tendencia es descendente presentando un pico importante en el 2009 y 2010; en el primero supera los casos autóctonos y en el segundo representa aproximadamente el 50% del total de casos notificados (Figura 1). En cuanto a su procedencia, hasta el 2017, el 83,7% corresponden a América del Sur, el 12.3% a África, el 1,3% a Asia y el 0.7% a la región del Caribe. Entre 2005 y 2010 la mayor parte de casos provenían de Bolivia; a partir de 2011 hay una disminución de los casos provenientes de este país y un aumento de los casos procedentes de países de África, que pasaron a representar el 50,9% del total (55/108). En 2018 hasta la semana 30 se registran 9 casos procedentes de Venezuela y 2 casos de Perú (Tabla 2).

Se han reportado cuatro fallecimientos en casos importados durante el período 2005-2017, tres por *P. falciparum* y uno por *P. malariae*, notificados en Santa Fe, en Buenos Aires y en CABA, en los años 2005, 2011 ,2012 y 2017 respectivamente, importados de Nigeria (2), Costa de Marfil (1) y Uganda (1).

Tabla 2: Casos importados de paludismo según país de procedencia. Argentina, 2005-2018*

CONTINENTE / REGIÓN	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Angola	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
Burkina Faso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Camerún	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	1	0	5
El Congo	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	3
Costa de marfil	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
Ghana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
Guinea Ecuatorial	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Kenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
Madagascar	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Mozambique	0	1	2	0	2	0	2	1	1	1	0	0	2	0	12
Nigeria	1	0	0	0	0	0	2	3	0	1	2	2	2	0	13
Senegal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
Sudáfrica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
Togo	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Uganda	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
Desconocido	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	3
Total África	**1**	**1**	**2**	**0**	**3**	**2**	**9**	**6**	**5**	**8**	**6**	**3**	**9**	**0**	**55**
India	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0	0	0	5
Tailandia	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Total Asia	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**1**	**1**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**6**
Bolivia	100	58	24	26	60	49	13	7	2	2	1	1	5	0	348
Brasil	0	0	2	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	8
Colombia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Paraguay	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Perú	0	0	0	1	0	0	1	1	1	3	2	0	0	2	11
Venezuela	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	9
Total América del Sur	**100**	**60**	**26**	**27**	**61**	**49**	**16**	**9**	**4**	**5**	**4**	**2**	**5**	**11**	**379**
República Dominicana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
Total Caribe	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**2**	**0**	**3**
Desconocido	0	1	2	0	0	4	0	0	1	0	0	0	1	0	9
Total general	**101**	**62**	**30**	**27**	**64**	**55**	**27**	**16**	**11**	**14**	**11**	**6**	**17**	**11**	**452**

*** Semana epidemiológica 30 de 2018**

Fuente: Elaboración propia de la Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2018.

En el contexto actual -ausencia de casos autóctonos desde 2010- la Argentina se encuentra en proceso de certificar la eliminación del Paludismo. Las consecuencias que conllevaría la presencia de un caso importado de Paludismo no detectado ni tratado en las zonas donde fue eliminado, serían de índole clínica (enfermedad leve a grave, muerte, discapacidad), epidemiológica (posibilidad de restablecimiento de la enfermedad, es decir, casos introducidos o autóctonos) y económica (días de trabajo perdido por la enfermedad y costos de las actividades de control).

En 2018 se elabora el Plan de Prevención del Restablecimiento del Paludismo en Argentina, enmarcado entre los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), cuya implementación tiene como propósito prevenir el restablecimiento de la transmisión autóctona, manteniendo el estatus de país libre de paludismo, garantizando la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico y tratamiento oportuno y

adecuado, la vigilancia y control vectorial focalizado; basado en tres líneas estratégicas o componentes que incluyen:

- *Detección, tratamiento, investigación y respuesta de casos.*
- *Medidas para reducir y mitigar la vulnerabilidad (ingreso de casos importados).*
- *Medidas para reducir y mitigar la receptividad (presencia del vector).*

La Guía para el Manejo Clínico de casos de paludismo en Argentina responde a la primera de estas líneas, y 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 paludismo con esquemas terapéuticos adecuados.*
- *Fortalecimiento de la vigilancia de paludismo, acciones oportunas de evaluación y articulación con acciones de control vectorial.*
- *Actualización continua de los profesionales de la salud y comunicación de riesgos a la comunidad.*

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 las drogas disponibles en Argentina. 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 en todas las Provincias y garantizado por el Estado, y los establecimientos sanitarios deben asegurar que los casos sean tratados de acuerdo con estos lineamientos.

Las acciones de control vectorial (en las áreas receptivas) deben ser articuladas y simultáneas con la detección de casos y contactos. Estos puntos no son objeto de estudio de la presente guía, pero deben llevarse a cabo según los lineamientos provistos por el Ministerio de Salud de la Nación, publicados en la “Guía de Vigilancia para la prevención del restablecimiento del paludismo en Argentina”.

1. CONCEPTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

1.1 AGENTE INFECCIOSO: EL PLASMODIO Y SU CICLO DE VIDA

Los agentes causales del paludismo 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 paludismo en humanos, *Plasmodium knowlesi*, de tipo zoonótico con reservorio en primates no humanos (macacos), que produce fiebre diaria.

De los cinco plasmodios que causan paludismo humano, el *Plasmodium vivax* es el que tiene la distribución geográfica más amplia en todo el mundo y en particular en la Argentina. En América del Sur casi todas las infecciones son causadas por *P. vivax y P. falciparum.*

En el ciclo de reproducción del *Plasmodium*[a] se distinguen 2 etapas (ver Figura 1):

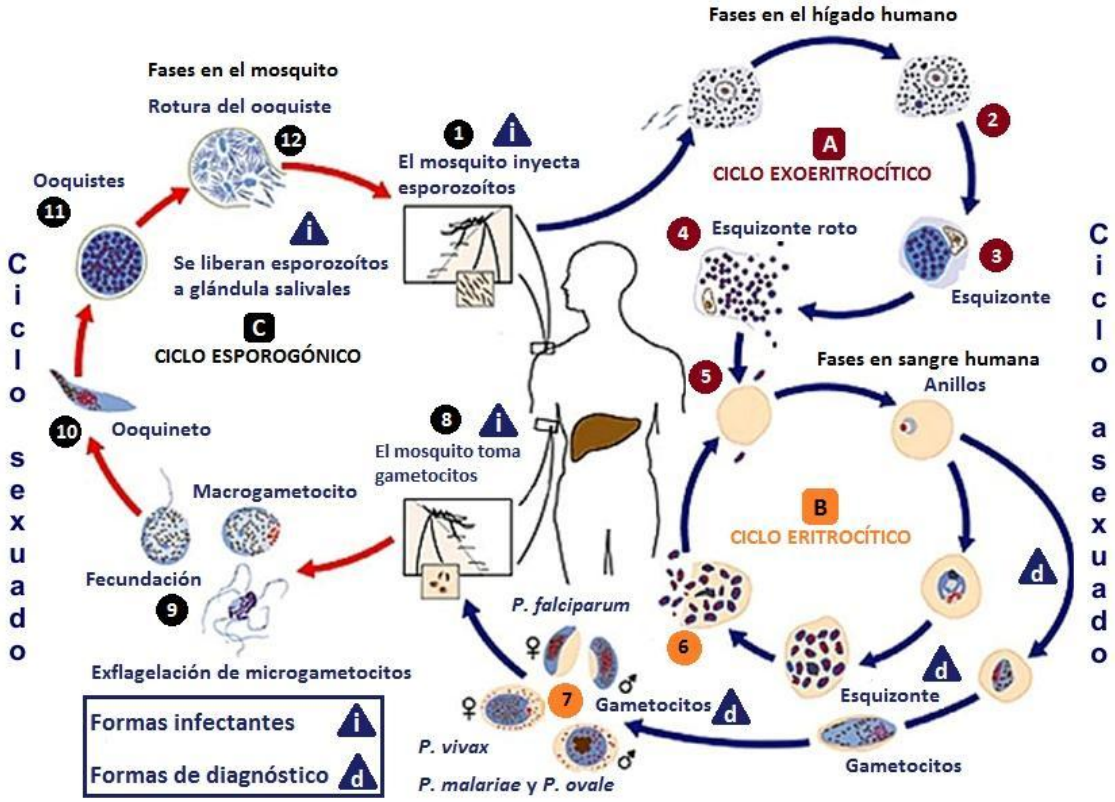
• Etapa asexual o esquizogónica, que tiene lugar en el huésped vertebrado. En esta etapa, a su vez, se distinguen 2 ciclos:

- Ciclo esquizogónico exoeritrocítico, que se efectúa en el hígado.
- Ciclo esquizogónico eritrocítico dentro de los glóbulos rojos.

• Etapa sexual o esporogónica, que se produce en el mosquito.

[a] OPS- APHA (American Public Health Association): El control de las enfermedades transmisibles. 19ª Edición. Washington DC, 2011. “Paludismo (paludismo)” Pags. 485-508

Figura 2: Ciclo evolutivo del Plasmodium



Fuente: CDC. Biología del *Plasmodium*. En https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html

- ***Etapa asexual o esquizogónica***

Durante su alimentación, la hembra Anopheles infectada inocula esporozoítos en el huésped humano (1). Los esporozoítos infectan las células hepáticas (2) y maduran en esquizontes (3), que rompen y liberan merozoítos (4). 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 - A), los parásitos experimentan multiplicación asexual en los eritrocitos (esquizogonia eritrocítica - B). Los merozoítos infectan los glóbulos rojos (5). 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) (7).

- ***Etapa sexual o esporogónica***

Los gametocitos, machos (microgametocitos) y hembras (macrogametocitos), son ingeridos por un mosquito Anopheles al picar para alimentarse (8). La multiplicación de los parásitos en el mosquito se conoce como el ciclo esporogónico (C). Mientras están en el estómago del mosquito, los microgametos penetran en los macrogametos generando zigotos (9). Los zigotos a su vez se vuelven móviles y alargados (oocinetos) (10) que invaden la pared del intestino medio del mosquito donde se convierten en ooquistes (11). Los ooquistes crecen, se rompen y liberan esporozoítos (12), que llegan a las glándulas salivales del mosquito.

Este proceso transcurre entre 10 y 24 días desde que el mosquito ingirió los gametocitos. La inoculación de los esporozoítos (1) en un nuevo huésped humano perpetúa el ciclo de vida del paludismo.

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.

1.2 TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

El paludismo se transmite a través de la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles*, de la familia *Culicidae*, orden *Díptera*, infectado por *Plasmodium*. La 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 el paludismo 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.[b]

1.3 SUSCEPTIBILIDAD

La susceptibilidad es universal, es decir todas las personas, no infectadas previamente, de cualquier edad, sexo o raza pueden ser infectadas por el parásito. En general la población continuamente expuesta al paludismo en áreas endémicas desarrolla cierto grado de inmunidad a la infección (denominada premunición). Las manifestaciones clínicas, la parasitemia y, probablemente, la producción de gametocitos, también son reducidos por la inmunidad.

Otros factores que afectan la susceptibilidad del huésped son:

Factores genéticos

Son importantes determinantes de susceptibilidad al paludismo. La deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa puede ejercer una acción protectora; la persistencia de hemoglobina fetal actuaría de similar manera.

Factores nutricionales

La malnutrición leve a moderada se cree asociada a infecciones palúdicas, probablemente a causa de los efectos inmunosupresores de la desnutrición.

Otras situaciones descriptas que aumentan la susceptibilidad

Embarazadas y niños, las personas con drepanocitosis, talasemia o hemoglobinopatías, pueden desarrollar formas más graves.

---

[b] OPS- APHA (American Public Health Association): El control de las enfermedades transmisibles. 19ª Edición. Washington DC, 2011. “Malaria (paludismo)” Pags. 485-508

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR PALUDISMO

Las manifestaciones clínicas del paludismo 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 una semana 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*: 9-14 días; *P. ovale*: 18-40 días; *P. vivax*: 12-18 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 paludismo en humanos se ven con mayor frecuencia con *P.vivax* (CIE-9), *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 una semana a un mes o más e ir acompañada de postración, anemia y esplenomegalia.

El uso de medicamentos inefectivos o el retraso en el inicio del tratamiento (especialmente en paludismo por *P. falciparum*) puede desencadenar un paludismo complicado. 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. Las tasas de letalidad en los niños y en los pacientes no inmunes que sufren paludismo sin complicaciones son del 0,1% aproximadamente; dicha tasa aumenta hasta un 15-20% cuando aparecen las complicaciones. El paludismo 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 interrogar acerca de:

- *Antecedentes de exposición, en los últimos 15 días, en áreas con transmisión activa de la enfermedad (ocupación, turismo, desplazamientos, etc.).*
- *Nexo epidemiológico (tiempo y lugar) con personas que hayan sufrido paludismo.*
- *Antecedentes haber recibido transfusión sanguínea, tejidos u órganos de un paciente con antecedentes de peso epidemiológico.*
- *Antecedentes de medicación antipalúdica en las últimas cuatro semanas.*
- *Antecedentes de haber tenido paludismo (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 escalofrío y seguidos de intensa sudoración, y se repiten cada 24, 48 ó 72 horas, según la especie de *Plasmodium* (Tabla 3). 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[c] 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.

[c] Es de destacar que, si bien en nuestro país los casos autóctonos existentes hasta 2010 se debieron exclusivamente a *P. vivax,* existe la posibilidad de introducción de casos de paludismo por *P. falciparum* provenientes de otros países, por lo cual se debe estar atento a la posibilidad de desarrollo de formas graves.

Tabla 3. Características de la infección en *P. vivax* y *P. falciparum*

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

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

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 paludismo 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 paludismo severo por *P: falciparum* puede presentar una o más de las siguientes manifestaciones clínicas[e]:

- ***Alteración de la conciencia****: Score Glasgow <11 en adultos; Score Glasgow modificado para niños <11.*
- ***Postración:*** *debilidad generalizada que impide la incorporación sin ayuda.*
- ***Convulsiones múltiples****: > 2 episodios en 24 horas.*
- ***Acidosis:*** *Déficit de base > 8 mEq/L o si no está disponible, nivel plasmático de bicarbonato de < 15 mmol/L o lactato plasmático venoso ⩾ 5 mmol/L. Acidosis severa se manifiesta clínicamente como distrés respiratorio.*
- ***Hipoglicemia:*** *Glucosa en sangre o plasma (< 40 mg/dL).*
- ***Anemia severa palúdica****: Hemoglobina ⩽ 5 g/dL o hematocrito ⩽ 15% en niños menores de 12 años de edad, en adultos hemoglobina < 7 g/dL y hematocrito < 20%, con cuenta parasitaria > 10 000/µL, para ambos grupos etarios.*
- ***Falla Renal:*** *Creatinina en Plasma o Suero (3 mg/dL) o Urea sangre.*
- ***Ictericia****: Bilirrubina en Plasma o Suero (3 mg/dL) con parasitemia > 100 000/ µL*

[d] El "período prepatente" es el que transcurre entre la picadura y la aparición del parásito en la sangre.
[e] Tratamiento del Paludismo grave. OMS. 2012.

- ***Edema agudo de pulmón**: Confirmado radiológicamente o Saturación de Oxigeno < 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.*

- ***Sangrados significativos**: Incluye sangrado recurrente o prolongado de nariz, gingivorragia o sitios de venopunción; hematemesis o melena.*

- ***Choque:** Compensado se define como relleno capilar ⩾ 3 s 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).*

- ***Hiperparasitemia**: Parasitemia por P. falciparum > 10%.*

Las manifestaciones de severidad se pueden encontrar también en la el paludismo por *P. vivax* donde el secuestro de parásitos no es importante; los pacientes pueden desarrollar algunas complicaciones como síndrome 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.

La baja mortalidad producida por *P. vivax* puede ser explicada por la afinidad de estos parásitos a infectar predominantemente reticulocitos, siendo las parasitemias menores que en la infección por *P. falciparum* y también a que no manifiestan propiedades tan marcadas de citoadherencia y secuestro en microvasculatura como *P. falciparum.*

Por contrapartida, en las infecciones causadas por *P. vivax* y *P. ovale* pueden producirse recaídas/reactivaciones después de períodos sin parasitemia, debido a la presencia de parásitos secuestrados en el hígado (hipnozoítos). Los factores desencadenantes de estas recaídas pueden ser resfríos, fatiga, trauma, embarazo, infecciones y otras enfermedades. Estos nuevos episodios, que por lo general se presentan entre los 2 a 6 meses posteriores al cuadro inicial, contribuyen desde el punto de vista epidemiológico con la perpetuación de la endemia por esta forma de paludismo.

En el paludismo por *P. malariae*, las manifestaciones clínicas suelen ser más leves y la periodicidad de la fiebre es de 72 horas (cuartana). En niños que viven en zonas endémicas, la infección por *P. malariae* puede producir síndrome nefrótico al parecer mediado por complejos inmunes, e histológicamente la mayoría muestran glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía asociada a malaria cuartana.

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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

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

Cuando el cuadro cursa con ictericia, especialmente en un caso compatible con paludismo complicado, habría que considerar como diagnóstico diferencial la posibilidad de una hepatitis grave, leptospirosis ictero-hemorrágica, fiebre amarilla, septicemias o colangitis. Debe destacarse que, en áreas endémicas, donde la prevalencia de paludismo 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 paludismo la realización de una prueba diagnóstica parasitológica para verificar presencia o ausencia de la enfermedad.

2. EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO EN PALUDISMO

La microscopía y los test de diagnóstico rápido (TDR) con calidad asegurada son las principales herramientas de diagnóstico para la confirmación y el manejo de casos clínicos sospechosos de paludismo en todas las situaciones epidemiológicas, incluyendo áreas de baja transmisión, debido a su alto desempeño en la detección de casos de paludismo, su amplia disponibilidad y su relativo bajo costo. Así también, las TDR y la microscopía son herramientas apropiadas para la vigilancia rutinaria del paludismo en la mayoría de las áreas endémicas para esta enfermedad.

En 1880 Alphonse Laveran observó por primera vez al parásito en un extendido de sangre periférica, posibilitando desde entonces el diagnóstico parasitológico. En 1904 Gustav Giemsa logró obtener una mezcla estable derivada de la tinción de Romanoski. La tinción de Giemsa y algunos derivados de la tinción de Romanoski, por ejemplo la tinción de Field, se desarrollaron posteriormente y se utilizan para colorear las placas de gota gruesa y el extendido hemático.

Desde mediados del siglo pasado se han introducido nuevos métodos de detección del parásito por fluorescencia en el año 1939 y más recientemente hacia la década de 1980, surgieron las técnicas de detección rápida (TDRs) basadas en inmunocromatografía. También se han desarrollado métodos de diagnóstico molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta técnica es muy sensible y específica. Se considera que una prueba es útil si presenta una sensibilidad > 0 = 95%, con un límite inferior de detección de 100 parásitos/ul.

2.1 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

2.1.1 Microscopía óptica

La microscopía óptica convencional sigue siendo la técnica recomendada en las normas internacionales (Gold estándar) para efectuar la confirmación diagnóstica de laboratorio de paludismo. Se utilizan dos tipos de muestras en una sola lámina: gota gruesa, para concentrar las estructuras parasitarias, y extendido hemático, para apoyo en la identificación de especie si no pudiera identificarse en la gota gruesa. La coloración de Giemsa se utiliza para diferenciar la morfología nuclear y/o citoplasmática de plaquetas, glóbulos rojos, glóbulos blancos y parásitos. [f]

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

- *La identificación de las especies de Plasmodium descriptas: 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/µl.*

Se debe tener en cuenta que, en las personas no inmunes, o en pacientes que han recibido tratamiento recientemente o bien se encuentran recibiéndolo, 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 seriada, con intervalos de 8 a 12 hs por tres días.

---

[f] Procedimientos para el diagnóstico de paludismo. Departamento de Parasitología del Laboratorio Dr. Carlos G. Malbrán. INEI 2018. Buenos Aires, Argentina.

En caso de resultado positivo, posterior al tratamiento específico y adecuado por especie parasitaria infectante, el seguimiento del paciente se realiza con la toma seriada de gota gruesa y extendido hemático, observada por microscopía óptica para evaluar la eficacia del tratamiento, los días 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 postratamiento; y 1 vez al mes durante 6 meses en caso de *P. vivax.*

Para *P. falciparum*, los días 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 postratamiento. (Día 42 en caso de haber utilizado drogas de vida media prolongada como mefloquina, dihidroartemisinina–piperaquina y artesunato–pironaridina, drogas que no forman parte del esquema terapéutico Nacional).

Las muestras tomadas los días 1 a 3 tienen por objeto detectar la falla terapéutica temprana; entre los días 4 a 28 se busca fallo clínico tardío o fallo parasitológico tardío. Este tema se desarrolla con mayor profundidad en evaluación de tratamiento en el ítem 5.2.

En el anexo 1 se encuentra el algoritmo de diagnóstico y tratamiento.

2.1.2 Test de diagnóstico rápido

Estos test 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 trofozoítos 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.*

Los parámetros mínimos necesarios a la hora de introducir el uso de estas TDR, que se deben considerar son:

- *¿Qué especie o especies queremos identificar?*
- *¿Cuáles son las densidades parasitarias observadas en las zonas a implementarse las TDR?*
- *¿Qué temperatura y humedad tenemos en la zona a implementarse las TDR?*
- *Tipo de TDR (casete, embalaje, etc).*

2.1.3 Diagnóstico molecular

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método de alta sensibilidad dado que se trata de un proceso exponencial que permite que pequeñas cantidades de ADN sean detectadas después de la amplificación, permitiendo así la detección de agentes presentes en escasas cantidades de una infección. Además, posee una alta especificidad ya que emplea oligonucleótidos (primers) específicos que, a través del apareamiento de bases con un ADN complementario, se alinean sólo a la secuencia blanco-deseada. La mayoría de los trabajos desarrollados con PCR estaban destinados a la identificación del *P. falciparum,* describiendo una sensibilidad equivalente a la microscopia. Sin embargo, para el *P. vivax* la sensibilidad no es tan alta, evidenciándose resultados falsos negativos y requiriendo técnicas de hibridación para la detección del producto amplificado.[g] [h]

---

[g] Snounou, G., et al. (1993) Identification of the Four Human Malaria Parasite Species in Field Samples by the Polymerase Chain Reaction and Detection of a High Prevalence of Mixed Infections. Molecular and Biochemical Parasitology, 58, 283-292. https://doi.org/10.1016/0166-6851(93)90050-8

[h] Carnevale S, Velazquez JN, del Potrillo H, et al. “004. Identification ad characterization o fan interspersed repetitive DNA fragment in *Plasmodium vivax* with potential use for specific parasite detection. Exp. Parasitol. 108:81-88.

La aplicabilidad de estas técnicas puede ser considerada una herramienta diagnóstica útil en las formas con baja parasitemia, en estudios epidemiológicos, en el seguimiento de la terapéutica antipalúdica y en la investigación del paludismo postransfusional.

Métodos indirectos: serología

La serología para paludismo detecta la presencia de IgG o IgM contra antígenos del parásito. Este método de detección no es uso rutinario para el estudio y diagnóstico clínico del paciente con paludismo. Su principal uso es en estudios seroepidemiológicos donde se requiere conocer el estado de inmunidad al paludismo de una población y en el tamizaje para paludismo en algunos bancos de sangre. Los anticuerpos aparece a los pocos días y se incrementan significativamente en pocas semanas y persiste por meses o inclusive años en pacientes semi-inmunes que habitan zonas endémicas.

La inmunofluorescencia de anticuerpos en sangre se considera la prueba serológica estándar para paludismo. Sin embargo, es difícil de hacer rutinariamente en escenarios clínicos. Otro método utilizado es el ELISA. Para pruebas que combinan antigenos para P.falciparum y P. vivax la sensibilidad y la especificidad de la IFAT es de 70,5 % y 99,6 % respectivamente mientras que para ELISA es de 84,2% y 99,6%.

La detección de anticuerpos contra el parásito puede resultar de utilidad en estudios epidemiológicos, pero no es específico ni sensible como para el manejo del paciente con sospecha de paludismo agudo.

2.2 PRUEBAS DE LABORATORIO COMPLEMENTARIAS

Para la evaluación del paciente con sospecha de paludismo, se sugiere solicitar un hemograma completo para detectar anemia o trombocitopenia. Aproximadamente la mitad de los pacientes con paludismo presentan anemia normocítica, normocrómica y suele ser más frecuente en las infecciones por *P. falciparum.* La presencia de microcitos sugiere deficiencia de hierro. La causa de la anemia es multifactorial e incluye hemólisis, eliminación de la circulación de los eritrocitos infectados por parte del bazo, exceso de eliminación de eritrocitos no parasitados hasta 90% por senescencia acelerada, supresión de hematopoyesis, disminución en la eritropoyetina, y aumento de la actividad eritrofagocítica.

La aparición de trombocitopenia en *P. vivax* puede llegar a 55% y puede producirse acumulación de lactato a consecuencia de un cambio de metabolismo aerobio a anaerobio. Otros factores que parecen contribuir a la producción de lactato incluyen el metabolismo anaerobio del parásito, la disminución de la depuración hepática de lactato por disminución del flujo y la disfunción renal. También se deben solicitar mediciones de glucemia periódicamente por el riesgo de los medicamentos antipalúdicos de producir hipoglucemia.

El resto del laboratorio (estado ácido-base, ionograma, creatininemia, proteinogama, hepatograma, entre otros) dependerá de las manifestaciones clínicas al momento de la consulta y tendrá por objeto la detección precoz de fallas orgánicas.

3. TRATAMIENTO DE PALUDISMO NO COMPLICADO

3.1 CONSIDERACIONES GENERALES

El propósito de esta guía es sistematizar los esquemas de tratamiento recomendados para ser suministrados en forma oportuna y completa para los casos de paludismo de todas las especies de *Plasmodium* de acuerdo a la especie identificada, con base en las drogas disponibles en Argentina y seleccionadas de acuerdo al perfil de resistencia conocido.

El tratamiento es gratuito en todo el país y garantizado por el Estado. 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 estos lineamientos.

Con el fin de evitar la resistencia, la OMS recomienda la combinación de antipalúdicos con diferentes mecanismos de acción. Los niveles adecuados de antipalúdicos reducen los fallos terapéuticos y las recaídas; es imprescindible lograr niveles efectivos de drogas antipalúdicas en sangre y en hígado. Las dosis deben ser ajustadas por peso y se deben evitar las interacciones medicamentosas que afecten los niveles de droga en el organismo y aumenten la toxicidad. Estas interacciones se observan con mayor frecuencia en pacientes que reciben anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepresivos, tuberculostáticos, antirretrovirales entre otros medicamentos.

El establecimiento de una vigilancia estricta de los tratamientos antipalúdicos contribuye a la optimización de estos.

La terapéutica del paludismo siempre incluye como mínimo 2 drogas, 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 (hipnozoítos) previniendo así las recaídas[i] 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).

Recomendaciones al momento de prescribir un tratamiento

El tratamiento debe estar basado en la confirmación diagnóstica por medio de una prueba de diagnóstico parasitológico (microscopía o TDR), todos los casos sospechosos de paludismo deben tener una prueba de diagnóstico parasitológico realizada. Una vez hecho el diagnóstico de paludismo, el tratamiento apropiado debe iniciarse inmediatamente. Todo test de diagnóstico rápido debe ir acompañado de la toma de una lámina de gota gruesa y frotis para microcopia.

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 la especie/s involucrada/s.*
2. ***El estado clínico del paciente:*** *Las formas clínicas graves y la parasitemia mayor a 5 % deben ser tratados agresivamente con terapia antipalúdica parenteral. (Ver manifestaciones clínicas de paludismo grave en la pág. 14).*

---

[i] La Primaquina (PQ) es la única droga activa para tratar las formas asexuada (hipnozoítos) en los hepatocitos descriptas para el *P. vivax y P. ovale,* con el fin de evitar las recurrencias (Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. Eur J Med Chem 2009; 44(3): 937 53)

3. ***La susceptibilidad de los parásitos infectantes, determinada por el área geográfica donde fue adquirida la infección y el uso previo de medicamentos antipalúdicos:*** *La resistencia a los antipalúdicos depende de la especie involucrada y de la procedencia donde se produjo la infección.*

.

Si ocurrió una infección palúdica a pesar del uso de una droga como quimioprofilaxis, esta no deberá incorporarse como parte del tratamiento.

Si bien en la mayoría de las regiones donde predomina la infección por *P. vivax* la Cloroquina sigue siendo efectiva y utilizada en combinación con la Primaquina como esquema de tratamiento de cura radical, se han reportado algunos estudios mostrando porcentajes de resistencia a la 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.[j]

A continuación, se describen los esquemas recomendados por el Programa Nacional 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.

3.2 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS

3.2.1 Esquemas de tratamiento de paludismo según especie, presentación clínica y fortaleza de la evidencia clínica

En la tabla 4 se describe el tratamiento de acuerdo con eficacia de las drogas según el estadio parasitario, la especie, presentación clínica y fortaleza de la evidencia clínica. Estas directrices para el tratamiento se actualizan con regularidad.

[j] Collins W E, Jeffery G M. Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. Am J Trop Med Hyg 1996; 55: 243-9

Tabla 4: Tratamientos recomendados según presentación clínica y especie de Plasmodium de acuerdos a las recomendaciones de la OMS/OPS

Especie	Tratamiento	Fuerza de recomendación y nivel de evidencia
Tratamiento de la Infección por *P. vivax, P. ovale, P. malariae y P. knowlesi* (fase eritrocitaria)[k] Presentación no complicada	En áreas con **infecciones susceptibles a la Cloroquina**, se recomienda utilizar esta droga. En áreas con **infecciones resistentes a la Cloroquina**, se recomienda tratar adultos y niños con paludismo por *P. vivax, P. ovale, P. malariae* sin complicaciones con un tratamiento combinado que contenga un derivado de la artemisinina (TCA) Artemeter & Lumefantrine.	Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad
Tratamiento de la Infección durante la fase hepática *P. vivax o P. ovale*	**Para prevenir la recaída,** por *P. vivax o por P. ovale* se recomienda prescribir Primaquina 14 días (0.25-0,50mg/kg/día). Tanto en niños como en adultos, excepto mujeres embarazadas, bebés de <6 meses o < 9kg, mujeres que amamantan bebés <6 meses y personas con deficiencia de G6PD. **En personas con deficiencia de G6PD,** se puede prescribir una dosis total menor 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 y niños menores de 6 meses o con un peso < 9 kg,** se recomienda el tratamiento preventivo semanal con Cloroquina hasta el parto y que se complete la lactancia y en base al estatus de G6PD, se prescribirá Primaquina para prevenir futuras recaídas.	Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad. Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada.
Tratamiento para Paludismo por *P. falciparum* presentación No complicada	Tratamiento combinado que contenga un derivado de la artemisinina (TCA) Artemeter & Lumefantrine +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, bebés de <6 meses o < 9kg, mujeres que amamantan bebés <6 meses.	Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.

[k] Si la especie del *Plasmodium* no se conoce con certeza, se recomienda tratar como paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones (TCA) (Declaración de buenas prácticas).

Tratamiento del Paludismo complicado/grave por cualquier especie	Los adultos y niños con paludismo 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 hs y/o hasta que puedan tolerar el medicamento por vía oral. Luego debe completar el tratamiento con un tratamiento combinado que contenga un derivado de la artemisinina (TCA) Artemeter & Lumefantrine + una monodosis de Primaquina 0,75 mg/kg/dosis en el caso de *P. falciparum.* En las infecciones por *P. vivax o P. ovale, P. malariae y P. knowlesi,* cuando toleren la vía oral se debe completar el ciclo completo con TCA Artemeter & Lumefantrine o Cloroquina. En el caso de *P. vivax o P. ovale* se debe administrar un ciclo completo de tratamiento radical con Primaquina, 14 días (0.25-0.50 mg/kg/día). Tanto en niños como en adultos, excepto mujeres embarazadas, bebés de <6 meses o < 9vkg, mujeres que amamantan bebés <6 meses y personas con deficiencia de G6PD.	Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.

Fuente: Control y eliminación del paludismo por *Plasmodium* vivax. Informe técnico. Ginebra: OMS; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204494/1/978243509242_spa.pdf)

3.2.2 Tratamiento para Paludismo no complicado por *P. vivax, P. ovale, P. malariae y P. knowlesi*

En el caso de paludismo por *P. vivax, P. ovale, P. malariae y P. knowlesi*, se puede utilizar la Cloroquina, como droga de primera elección siempre que no exista antecedentes de resistencia en la región. 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 & Lumefantrine.

En el caso de paludismo 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 hipnozitocida. 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, la Cloroquina actúa como esquizonticida y gametocida sanguíneo evitando la patogenia y manifestaciones clínicas. 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 2 (dos) días y 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.

La Primaquina debe ser administrada por un período de 14 (catorce) días, la dosis recomendada es de 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.* Esta droga es eficaz a una dosis total de 3,5 mg/kg de peso corporal. NO se debe administrar Primaquina en embarazadas, en menores de seis meses, ni en mujeres que amamantan bebés menores de 6 meses.

El tratamiento de mujeres embarazadas, mujeres amamantando menores de seis meses y menores de seis meses se detalla en el ítem 6.1.

En la tabla 5 se describe las drogas y dosis recomendadas de Cloroquina y Primaquina.

Tabla 5: Drogas y dosis recomendadas en nuestro país para el tratamiento del Paludismo no complicado por *P. vivax, P. ovale, P. malariae* y *P. knowlesi* sensible a la Cloroquina.

Droga dosis por grupo etario	Cloroquina 150 mg base* (25 mg/kg dosis total, repartidos en 3 días)			Primaquina** (0.25-0.50 mg/kg/día) *P. vivax o P. ovale* Día 1 al 14	
	Día 1 N° de comprimidos	Día 2 N° de comprimidos	Día 3 N° de comprimidos	Dosis diaria adulto Comprimidos de 15 mg	Dosis diaria niños Comprimidos de 5 mg
< 6 meses	1/4	1/4	1/4	-	-
6 a 11 meses	1/4	1/2	1/2	-	1/2
1 a 2 años	1	1/2	1/2	-	1/2
3 a 6 años	1	1	1	-	1
7 a 11 años	2	1 1/2	1/2	-	2
12 a 14 años	3	2	2	1	-
15 a > años	4	4	2	1	-

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

*Dosis máxima de Cloroquina: 1500 mg.

**En poblaciones con déficit de G6PDH, la dosis es de 0,75 mg/kg 1 vez por semana durante 8 semanas.

- Tener en cuenta que los comprimidos calculados de Primaquina se hicieron para una dosis de 0,25 mg/kg/día.

- No se debe administrar Primaquina en embarazadas, en menores de seis meses, ni en mujeres que amamantan bebés menores de 6 meses.

- Embarazadas, niños <6 meses o mujeres en lactancia materna a niños < 6meses recibirán profilaxis semanal con Cloroquina (5mg de Cloroquina base/kg ó 300 mg = 2 tabletas de 150mg de base en adultos) hasta que el embarazo o la lactancia se termine, o el niño tenga más de 6 meses. Entonces, si no hay deficiencia de G6PD, dar Primaquina por 14 días.

- Para tratar infecciones por *P. malariae y P. knowlesi* solo prescribir Cloroquina en la dosis indicada en la tabla 5, no requiere Primaquina.

3.2.3 Tratamiento para Paludismo no complicado por *P. falciparum*

Existen diferentes combinaciones de antipalúdicos (tratamientos combinados con base en la artemisinina, ACT por sus siglas en inglés), que constituyen recomendaciones de primera línea para el tratamiento del paludismo no complicado por *P. falciparum.* En nuestro país, la combinación disponible es Artemeter + Lumefantrine (recomendación fuerte basada en el modelado farmacocinético).

El tratamiento consiste en 2 dosis diarias durante 3 días de Artemeter & Lumefantrine. Se recomienda que la segunda dosis sea administrada a las 8 hs de la primera dosis y las siguientes cada 12 hs. La dosis diaria varía según peso, de 5- 20 mg/kg de Artemeter y de 114-239 mg/kg de Lumefantrine[I]. Se debe administrar también Primaquina el primer día como dosis única a razón de 0,75 mg / kg de peso corporal. No administrarlo en mujeres embarazadas, bebés menores 6 meses y en mujeres que amamantan bebés menores de 6 meses. El tratamiento de mujeres embarazadas, lactantes y menores de seis meses se detalla en el ítem 6.1.

[I] WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition. World Health Organization 2015, pag. 36.

De acuerdo con las recomendaciones del fabricante, la absorción del Lumefantrine mejora si se administra con alimentos grasos, por lo tanto, es esencial que los pacientes sean informados sobre la necesidad de tomar el medicamento con alimentos con alto contenido graso y evitar la ingestión de jugo de naranja y pomelo. Cuando se consumen estos cítricos o su jugo, un compuesto de esta fruta altera la capacidad de la enzima CYP3A4 para metabolizar ciertos medicamentos. Si un medicamento no se metaboliza de forma correcta, pueden ingresar mayores niveles del fármaco al torrente circulatorio, lo que puede provocar una situación potencialmente peligrosa. Estas interacciones se observan en el plazo de unas pocas horas después de su consumo. Basta solo consumir 250 ml de alguno de estos cítricos, para afectar el metabolismo de algunos medicamentos. En la tabla 6 se describe las drogas y dosis recomendadas de Artemeter + Lumefantrine + Primaquina.

Tabla 6: Drogas y dosis recomendadas en nuestro país para el tratamiento del Paludismo *por P. falciparum*

Peso corporal Kg	Dosis (mg) de Artemeter + Lumefantrine, administrada 2 veces por día, durante 3 días	Dosis única de Primaquina Presentaciones: comprimidos de 5mg, 7.5mg y 15 mg
*5 a < 15	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	40 + 240 = 2 comprimidos por dosis	
25 a < 35	60 + 360 = 3 comprimidos por dosis	
≥ a 35	80 + 480 = 4 comprimidos por dosis	

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

*En los niños menores de 5 kilos, se debe siempre tener la opinión de un médico especialista para la administración del tratamiento.

Introducción de la monodosis de Primaquina en el tratamiento de paludismo por *P. falciparum*

Esta indicación se ha agregado en las últimas recomendaciones de las Guías de tratamiento de paludismo, por *P. falciparum*, versión año 2015 de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Una única dosis de Primaquina tiene por objetivo reducir la transmisibilidad de las infecciones tratadas con esquemas combinados, en áreas de baja transmisión. Esta monodosis de Primaquina no se aplica en mujeres embarazadas, bebés menores 6 meses o con un peso < 9kg ni en mujeres que amamantan bebés menores de 6 meses[m].

No es necesario realizar pruebas para la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La duración del tratamiento combinado debe ser de tres días. La monodosis de Primaquina se debe dar el primer día de tratamiento la dosis actualmente recomendada es de 0,75 mg/kg /dosis.

3.2.4 Tratamiento para infecciones mixtas:

Son más frecuentes en áreas endémicas. El diagnóstico puede ser subestimado por las técnicas convencionales de microscopía óptica. Las pruebas basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos, como la PCR, son muy eficientes en estos casos. Los tratamientos combinados a base de artemisinina son efectivos contra todas las especies del paludismo y, por lo tanto, todos los

[m] WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition. World Health Organization 2015, pag. 43.

tratamientos para las infecciones mixtas incluirán la combinación de Artemeter 20 mg + Lumefantrine 120 mg. En el anexo 2 de tratamiento se especifican las dosis y comprimidos por peso/dosis.

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 drogas que eliminen las formas hipnozoíticas que pueden permanecer latentes en el hígado. De esta manera, el esquema a utilizar es:

Artemeter 20 mg + Lumefantrine 120 mg: cada 12 horas durante 3 días **+** *Primaquina 0,25 mg a 0,50 mg/kg peso diariamente durante 14 días, hasta completar una dosis total máxima de 3,5 mg/kg peso.*

En caso de infecciones mixtas debidas a *P. vivax y P. malariae* administrar tratamiento como si fuera un caso *P. vivax.* Si se trata de una infección mixta debida a *P. malariae y P. falciparum* administrar tratamiento como si fuese un caso de *P. falciparum* y, 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 tabla 5 del anexo 2)

4. TRATAMIENTO DEL PALUDISMO GRAVE

4.1 PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

Definiciones de formas graves de Paludismo según OMS

Presencia de uno o más de los siguientes signos o síntomas, **en ausencia de causa alternativa identificable** y presencia de formas asexuadas de *P. falciparum* en sangre:

- Alteraciones de la conciencia: score de Glasgow menor a 11 en adultos o de Blantyre menor de 3 en niños.
- Presencia de signos de foco neurológico.
- Postración: debilidad generalizada que impide a la persona sentarse o caminar sin ayuda
- Convulsiones múltiples: más de 2 episodios en 24 hs.
- Acidosis metabólica: EB >8 meq/l, o bicarbonato < 15 mmol/l, o lactato plasmático ≥ 5 mmol/l.
- Hipoglucemia: glucosa plasmática < 40 mg/dl.
- Anemia severa: Hemoglobina plasmática (Hb) ≤ 5 mg/dl, o Hematocrito (Hto) ≤15 % en niños menores de 12 años: En adultos, Hb ≤ 7 mg/dl, o Hto. ≤20
- Trombocitopenia: recuento plaquetario <100.000 plaquetas / µl, pudiendo presentarse en algunos casos valores extremadamente bajos (< 20.000 / µl), habitualmente sin alteraciones de la coagulación.
- Fallo renal: creatinina plasmática > 3 mg/dl o urea plasmática >20 mmol/l.
- Ictericia: bilirrubina plasmática > 3 mg/dl.
- Clínica de distress respiratorio con o sin radiología compatible: hipoxemia Po2 <80, Sat O < 92% (aire ambiental), hiperventilación, signos de insuficiencia respiratoria, presencia de rales crepitantes, incremento en el requerimiento de PEEP durante la ventilación mecánica.
- Sangrado importante: epistaxis, gingivorragia o sangrado por venopunturas recurrente o prolongados, hematemesis o melena.
- Shock: enlentecimiento del relleno capilar ≥3 segundos; la hipotensión arterial (TA sistólica < 70 mm de mercurio en niños y < 80 mmHg en adultos) y extremidades frías son signos de mala perfusión periférica.
- Hiperparasitemia: parasitemia por *P. falciparum* > 10%.

4.2 PALUDISMO GRAVE POR *P. VIVAX*

Se define igual que el paludismo grave por P. falciparum, pero sin límites de parasitemia.

4.3 MEDIDAS DE SOSTÉN HEMODINÁMICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES EN EL PALUDISMO GRAVE

El Paludismo con presentación grave es una emergencia que obliga a iniciar tratamiento de inmediato, con artesunato EV. Cualquier caso de paludismo grave puede acompañarse de alguna de las siguientes complicaciones que requieren soporte inmediato en una unidad de cuidados intensivos: (Tabla 7)

Tabla 7: Manejo de las complicaciones asociadas al paludismo grave.

Manifestación	Manejo
Coma	Descartar causas metabólicas, corregir hipoglucemia, meningitis bacteriana asegurar la vía aérea: intubación orotraqueal si es necesario.
Hipertermia	Iniciar medios físicos y paracetamol por SNG.
Convulsiones	Asegurar la vía aérea, identificar y corregir la hipoglucemia, iniciar tratamiento específico parenteral con lorazepan, midazolam o diazepam.
Hipoglucemia	Niveles menos de 40 mg/dl; corregir con glucosa por vía parenteral: glucosa intravenosa dosis inicial de 25 a 50 ml de glucosa al 50%, seguida de una infusión de glucosa al 10% tanto tiempo como fuera necesario hasta que apareciera hiperglucemia leve o persistente. En algunos pacientes es necesario suplementar la perfusión de glucosa al 10% con bolos intermitentes de glucosa al 50%.
Anemia severa	Corregir con la transfusión de sangre.
Edema agudo de pulmón	Asegurar la vía aérea, manejo del edema agudo de pulmón si es necesario para soporte hemodinámico, realizar intubación orotraqueal y utilizar presión positiva.
Insuficiencia renal aguda(IRA)	Corregir causas de IRA prerrenal; restablecer balance hídrico y dosar sodio urinario, si se confirma falla renal iniciar diálisis.
Sangrado agudo/ coagulopatía	Corregir con hemoderivados, crioprecipitados y vitamina K.
Acidosis metabólica	Corregir la acidosis metabólica, hipovolemia, hipoglucemia, tratar la sepsis y en el contexto de IRA iniciar hemodiafiltración/hemodiálisis.
Shock hemodinámico	Sospecha de sepsis oculta: tomar muestra de hemocultivos. **Iniciar esquema antibiótico de amplio espectro**; expandir y definir la necesidad de inotrópicos; corrección del medio interno.

4.4 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS PARA LAS FORMAS GRAVES DE PALUDISMO (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- y/o hasta que el paciente tolere la vía oral. (Tabla 8)

Si el paciente no puede tolerar la medicación por vía oral, continuar con 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 con la terapia completa con Artemeter + Lumefantrine por 3 días más Primaquina a razón de 0,75 mg/kg de peso corporal en dosis única en caso de que la especie responsable de la infección sea *Plasmodium falciparum*, o Cloroquina 25mg/kg de peso corporal dosis total (repartidos en 3 días) más Primaquina a razón de 0,25-0.50 mg/kg de peso corporal diariamente durante 14 días, para una dosis total 3,5 mg/kg de peso corporal en caso de que la especie responsable de la infección sea *Plasmodium vivax* y cuando se trate de una infección mixta a *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* se indica Artemeter + Lumefantrine por tres (3) días más Primaquina a razón de 0,25-0.50 mg/kg de peso corporal por 14 días.

Es necesario recordar que en ningún caso se empleará Primaquina en embarazadas, en mujeres que amamantan niños menores de 6 meses y en niños menores de 6 meses.

El paciente debe estar internado en una unidad de cuidados intensivos bajo un estricto monitoreo. En el anexo 4 de medidas de sostén se describen los controles, manejo de la hidratación y de las complicaciones más habituales.

Tabla 8: Artesunato. Dosis recomendadas para el tratamiento por Paludismo grave por *P. falciparum*.

Droga	Pacientes	Dosis
Artesunato*	>20 Kg peso	2,4 mg/kg/dosis, administrados cada 12 hs
	< 20 kg peso	3 mg/kg/dosis, administrados cada 12 hs

*Las primeras 3 dosis deben ser administradas por vía EV o IM. 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.

Tener en cuenta que la administración EV rápida de Artesunato puede producir reacciones adversas súbitas y graves, por lo que se recomienda una velocidad de infusión no menor a 3-4 ml/min, bajo monitoreo clínico. VER PREPARACIÓN DE LAS DILUCIONES EN ANEXO 3. La administración parenteral hasta completar el tratamiento dependerá de la tolerancia a la vía oral y evolución clínica y parasitológica del paciente.

Dosis de Artesunato en los niños con un peso <20 kg, es mayor (3mg/kg/dosis) que en aquellos que pesan >20 kg /y los adultos (2,4 mg/kg/dosis) para asegurar niveles adecuados de exposición a la droga. (Normas OMS 2015).

5. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Los esquemas presentados hasta ahora constituyen la primera línea de tratamiento del paciente palúdico. Existen esquemas alternativos que deben ser utilizados en situaciones particulares, tales como recaídas, recrudescencias, antecedente o aparición de resistencia a las drogas. A los fines de determinar la necesidad de implementar tratamientos de segunda línea, o certificar curación, se requiere realizar un estricto seguimiento clínico y parasitológico de los casos confirmados.

5.1 RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE. CONCEPTOS A TENER EN CUENTA.

El seguimiento del paciente consiste en la evaluación clínica y de laboratorio parasitológico (gota gruesa y frotis), para cuantificar parasitemia. Se busca obtener la reducción de la parasitemia basal al 25% o menos al tercer día de tratamiento. Para ello:

- Se debe asegurar un tratamiento supervisado.

- Se debe asegurar que el paciente complete la dosis de Primaquina (tratamiento radical)

- Todos los pacientes deben ser controlados hasta el último día de seguimiento recomendado según especie.

- El seguimiento para P. vivax incluye controles los días 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 y luego, mensualmente hasta seis a doce meses de realizado el tratamiento radical, de modo de descartar recaídas.

- El seguimiento recomendado para P. falciparum es en los días 1, 2, 3, 7,14, 21, 28, si se utilizaron drogas de vida media corta (Artemeter + Lumefantrine). En caso de utilizarse drogas de vida media larga (mefloquina, dihidroartemisinina–piperaquina y artesunato– pironaridina), se realiza un control extra el día 42).

- Si presenta fiebre u otra manifestación clínica amerita una evaluación clínica y parasitológica extra.

Si el paciente no concurre al último control, se deben instrumentar todos los recursos disponibles para localizarlo.

- 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.

La OMS define *resistencia* como la capacidad del parásito de sobrevivir y multiplicarse a pesar de estar recibiendo el tratamiento adecuado a dosis standard o doble concentración y haber descartado problemas de absorción y tolerancia a las drogas. La evaluación de la eficacia terapéutica de las drogas puede ser de ayuda para predecir la posibilidad de que exista resistencia a las mismas, lo que conduciría a una falla de tratamiento.

La 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. La *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[n] 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 hipnozoítos 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.

5.2 EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DEL FRACASO TERAPÉUTICO

La evaluación del tratamiento mediante la evaluación clínica y la cuantificación de la parasitemia tienen por objeto detectar oportunamente el fracaso terapéutico y la sospecha de resistencia a los derivados de la artemisinina. En el caso de *P. vivax,* dada la existencia de formas hepáticas (hipnozoítos) la posibilidad de fallo a la cura radical con Primaquina se extiende hasta los 6 meses.

Clasificación de la respuesta al tratamiento:

• ***Fracaso terapéutico temprano***:

- Presencia de síntomas y signos de enfermedad grave en los días 1, 2 y 3 en presencia de parasitemia.
- > parasitemia el día 2 con respecto a la parasitemia basal (día 0), independientemente de la presencia de fiebre (temperatura axilar > 37,5 º C).
- Presencia de parasitemia el día 3 y temperatura axilar >37,5 º C.
- Parasitemia el día 3 = o > 25% respecto a la basal.

• ***Fracaso clínico tardío***:

- Presencia de signos clínicos de enfermedad grave y persistencia de parasitemia entre los días 4 a 28 de seguimiento (o día 42) y que no cumplieran con los criterios de fracaso terapéutico temprano y - Presencia de parasitemia entre los días 4 a 28 (o día 42) y temperatura axilar > 37, 5º C y que no cumplieran con los criterios de fracaso terapéutico temprano.

• ***Fracaso parasitológico tardío***:

- Persistencia de la parasitemia entre el día 7 a 28 (o 42) y temperatura axilar < 37,5°C, y que no cumplan con los criterios de fracaso terapéutico temprano ni fracaso clínico tardío.

---

[n] En países donde persiste la transmisión, la genotipificación no es mandataria para distinguir reinfección de recrudescencia; cuando este recurso no se encuentra disponible, se toma como parámetro la presencia de parasitemia luego de un tratamiento supervisado radical, para considerarlo recrudescencia = fallo terapéutico. En caso de contar con un test de PCR para identificar genotipo se recomienda su utilización.

• ***Respuesta clínica y parasitológica adecuada***:

- Ausencia de parasitemia al día 28(o día 42) independientemente de la presencia de temperatura axilar >37ºC en aquellos pacientes que no cumplen con los criterios de fallo previamente descriptos.

5.3 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

5.3.1 Tratamiento de segunda línea para *Plasmodium 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.

Los pacientes que fallaron a un tratamiento completo de primera línea para *P. vivax*. En la primera recaída dentro de los 28 días de iniciado, asegurándose que ha tomado correctamente, el esquema terapéutico se debe rotar a un esquema de segunda línea TCA (terapia combinada con artemisinina) VO durante 3 días y asegurar la consolidación con Primaquina por 14 días 0.50 mg.

En caso de sospecha de fallo terapéutico temprano, **la segunda línea de drogas recomendadas** para *P. vivax y P. ovale*, es Artemeter + Lumefantrine + Primaquina. El *P. malariae y P. knowlesi,* como no presentan fase hepática no requieren tratamiento radical con Primaquina. (Tabla 9)

Tabla 9: Drogas y dosis recomendadas de segunda línea, en nuestro país para el tratamiento por Paludismo no complicado por *P. vivax, P. ovale, P. malariae y P. knowlesi*.

Peso corporal Kg	Dosis de Artemeter + Lumefantrine, en mg, administrada 2 veces por día, durante 3 días. Presentación comp. de 20/120 mg	Primaquina una vez por día durante para 14 días sólo *P. vivax y P. ovale* Dosis diaria (mg) Presentaciones: comp. de 5mg, 7.5mg y 15 mg
*5 a < 15	20 +120 = 1 comp. por dosis	0,25-0,50 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.

*En los niños menores de 5 kilos, se debe siempre tener la opinión de un médico especialista para la administración del tratamiento.

Por lo general estas recaídas 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 recomendamos un exhaustivo interrogatorio sobre adherencia y tolerancia. Ante esta situación el médico tratante debe:

• *Chequear cómo fue 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 un paludismo por P. falciparum.*

El fallo terapéutico 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, es decir se repite el tratamiento como un caso nuevo.

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

5.3.2 Tratamiento de segunda línea para Plasmodium falciparum

Para fallo terapéutico por *P. falciparum* dentro de los 28 días de haber recibido un tratamiento con TCA, tratar con Artesunato EV, en las dosis anteriormente indicadas en la Tabla 8:

- En mayores de 20 Kg peso, administrar 2,4 mg/kg/dosis cada 12 horas.

- En menores de 20 kg peso, administrar 3 mg/kg/dosis cada 12 horas.

A partir de la tercera dosis pasar a 1 dosis cada 24 horas hasta completar 3 días.

Si la evolución clínica y parasitológica del paciente lo permite, se debe continuar con una de las siguientes opciones terapéuticas, que se administrará VO; comenzar la misma por lo menos 4 horas después de la última dosis EV de artesunato. De no ser así, se puede continuar la administración diaria de Artesunato EV hasta un máximo de 7 días.

Opciones terapéuticas VO:

- DOXICICLINA:
Adultos 100 mg cada 12 horas durante 7 días.

Niños mayores de 8 años: 4mg/kg/día dividida en 2 tomas, administradas cada 12 horas durante 7 días.
Contraindicada en menores de 8 años y embarazadas.

- CLINDAMICINA:
20 mg base/kg/día, dividido en 3 tomas, administradas cada 8 horas, durante 7 días.

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

6. CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO DEL PALUDISMO EN SITUACIONES ESPECIALES

6.1 INFECCIÓN POR PALUDISMO EN EL EMBARAZO. INFECCIÓN CONGÉNITA

Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de padecer paludismo en comparación con las mujeres no embarazadas. Estos datos fueron relevados de una revisión que proporciona una actualización de los conocimientos adquiridos desde el año 2000 sobre las infecciones por *P. falciparum y P. vivax* en el embarazo. Los factores de riesgo maternos asociados a padecer paludismo en el embarazo incluyen baja edad materna, baja paridad y baja edad gestacional. Los principales efectos de la infección durante el embarazo incluyen la anemia materna, el bajo peso al nacer (BPN), el parto prematuro y el aumento de la mortalidad infantil y materna.

En zonas donde la transmisión es estable, como en gran parte de África subsahariana, la mayoría de las infecciones en las embarazadas son asintomáticas e incrementa sustancialmente el riesgo de desarrollar anemia. La infección durante el embarazo se asocia con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Aunque el mecanismo exacto no se ha descripto aún, la presencia de infecciones crónicas causarían una reducción en la circulación fetal secundaria a insuficiencia placentaria.

Cuando la transmisión del paludismo es inestable, el aborto espontáneo parece ser más común que en áreas con transmisión estable, ya que la mayoría de las infecciones evolucionan hacia formas clínicas graves, debido a la menor inmunidad adquirida en la población. En general, las mujeres en el segundo y tercer trimestre del embarazo corren un mayor riesgo de desarrollar paludismo grave en comparación con las mujeres que no están embarazadas. La mortalidad en mujeres embarazadas con paludismo severo, tratada con Artesunato o quinina varía entre 9% y 12%.

Los diagnósticos efectuados en tejido placentario involucran con mayor frecuencia a cepas de *P. falciparum* que expresan PfEMP-1 con afinidad para el CSA (sulfato de condroitina A) expresado en el tejido placentario, a diferencia de cepas que se adhieren a la microvasculatura periférica a través de PfEMP-1 con afinidad por el CD36 del endotelio vascular.

Las manifestaciones clínicas en el período neonatal pueden contribuir a la morbilidad y mortalidad infantil. La detección de *Plasmodium* en la placenta, en la infección activa, es un determinante en la tasa de mortalidad neonatal e infantil.

6.1.1 Recomendaciones para el manejo clínico del paludismo no complicado y grave en mujeres embarazadas y en niños menores de 6 meses

Las mujeres embarazadas con paludismo 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 manejado por un equipo multidisciplinario. Es conveniente asegurar la interconsulta con el infectólogo, al menos una consulta por trimestre.

En la embarazada con paludismo 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 PBFE (perfil biofísico fetal ecosonográfico) y doppler periódico buscando signos de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y detectar precozmente una insuficiencia en la circulación útero placentaria y fetal, que nos orientara 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.

No está indicada la interrupción del embarazo de forma inmediata debiéndose estabilizar primero el estado materno e iniciar el tratamiento específico antes de considerar la finalización de la gestación.

Durante el parto o cesárea tomar muestra del cordón para realizar gota gruesa en busca del parásito y luego seguir los controles de la madre y el recién nacido (RN) según el protocolo.

En el caso de los recién nacidos, cuando se sospeche transmisión transplacentaria, la lámina de gota gruesa y extendido se tomará del cordón umbilical al nacer. El tratamiento del recién nacido se debe iniciar de manera inmediata, y debe ser supervisado. Se debe realizar seguimiento diagnóstico mediante lámina de gota gruesa y extendido 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.

En ningún caso se empleará Primaquina en embarazadas, mujeres que amamantan niños menores de 6 meses y en menores de 6 meses de edad.

6.1.2 Tratamiento específico para infecciones de paludismo no complicada por *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale o Plasmodium malariae* en embarazadas y niños menores de 6 meses

Para tratar el paludismo no complicado por *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale o Plasmodium malariae* en mujeres embarazadas o en niños menores de 6 meses, la indicación es la administración de Cloroquina a razón de 10 mg/kg de peso corporal por vía oral diariamente durante 2 días y luego 5 mg/kg de peso corporal el tercer día; para una dosis total de 25 mg/kg de peso corporal repartido en 3 días. (Tabla 10)

En ningún caso se empleará Primaquina en embarazadas, mujeres que amamantan niños menores de 6 meses y en menores de 6 meses.

En estos casos se debe continuar con una dosis de 5 mg/kg de peso corporal una vez a la semana hasta que el niño cumpla los 6 meses de vida o en el caso de la madre, hasta los 6 meses posteriores al parto, en caso de que siga amamantando.

En caso que el estado clínico materno no permita esperar 6 meses después del parto para realizar tratamiento de consolidación (Ej: persistencia de parasitemia en los controles seriados y anemia severa) se deberá suspender la lactancia antes de administrar Primaquina.

Tabla 10: Tratamiento de la infección por *P.vivax, P.ovale, P.malariae* o *P. Knolewsi* en mujeres embarazadas y durante la lactancia de menores de 6 meses (Cloroquina base, presentaciones de 150 mg).

Tratamiento supresor	Frecuencia		Dosis
Inicial: 25 mg/kg dosis total (dosis máx. 1500 mg)	Diaria	Día 1	10 mg/kg= 4 comprimidos
		Día 2	10 mg/kg= 4 comprimidos
		Día 3	5 mg/kg= 2 comprimidos
Posterior (hasta el parto o seis meses de lactancia).	Semanal		5 mg/kg = 2 comprimidos

*En ningún caso se empleará Primaquina en embarazadas ni mujeres que amamantan niños menores de 6 meses.

Se debe garantizar el estricto seguimiento diagnóstico mediante lámina de gota gruesa y extendido una vez por mes hasta que el niño cumpla los 6 meses o hasta los 6 meses posteriores al parto en el caso de la madre.

6.1.3 Tratamiento específico para infecciones de paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* en embarazadas, mujeres amamantando menores de 6 meses y niños menores de 6 meses

Para el tratamiento de infecciones de paludismo no complicado por *P. falciparum* en embarazadas, mujeres amamantando menores de 6 meses y niños menores de 6 meses **no pueden recibir Primaquina**.

En las embarazadas en el segundo y tercer trimestre, mujeres amamantando menores de 6 meses y niños menores de 6 meses, se recomienda Artemeter 20 mg + Lumefantrine 120 mg (comprimidos), en las dosis recomendadas en la tabla 11.

En embarazadas en el primer trimestre, si bien en la bibliografía recomienda quinina + clindamicina, en nuestro país no se dispone de quinina. Sin embargo, en la actualidad contamos con estudios que demostraron eficacia y seguridad del uso del Artemeter 20 mg + Lumefantrine 120 mg en cualquier trimestre del embarazo.[o] [p] Se recomienda que estos casos sean tratados por especialistas. (Tabla 11).

Los niños de menos de 5 kg de peso corporal con paludismo se deben tratar con la misma dosis mg/kg de peso que los niños de 5 kg de peso. (Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia – OMS 2015).

[o] Assessment of the safety of antimalarial drug use during early pregnancy (ASAP): protocol for a multicenter prospective cohort study in Burkina Faso, Kenya and Mozambique.
[p] Safety of artemether-Lumefantrine in pregnant women with malaria: results of a prospective cohort study in Zambia.

Tabla 11: Drogas y dosis recomendadas en nuestro país para el tratamiento del Paludismo por *P. falciparum* en embarazadas, mujeres amamantando bebés menores de 6 meses y menores de 6 meses.

Peso corporal Kg	Dosis (mg) de Artemeter + Lumefantrine, administrada 2 veces por día, durante 3 días
*5 a < 15	20 +120 = 1 comprimido por dosis
15 a < 25	40 + 240 = 2 comprimidos por dosis
25 a < 35	60 + 360 = 3 comprimidos por dosis
≥ a 35	80 + 480 = 4 comprimidos por dosis

Existen varios aspectos a tener en cuenta al momento de tratar un paludismo en este grupo de riesgo:

• *La tasa de mortalidad en las formas graves de paludismo en el embarazo es cercana al 50 %, es decir, mayor que en las no embarazadas.*

• *La infección palúdica en embarazadas suele ser asintomática y puede pasarse por alto porque los frotis de sangre periférica pueden ser negativas.*

• *El paludismo grave por Plasmodium falciparum se asocia a una mortalidad considerablemente mayor en las embarazadas que en las no embarazadas.*

• *La hipoglucemia y el edema pulmonar, las complicaciones obstétricas y las infecciones asociadas son más frecuentes.*

• *Las embarazadas provenientes de entornos con transmisión moderada y alta, especialmente las primigestas, tienen tendencia a presentar anemia intensa, aunque las demás manifestaciones del paludismo grave son infrecuentes.*

• *Las embarazadas no inmunes corren mayor riesgo de paludismo grave por Plasmodium falciparum.*

• *El paludismo grave suele precipitar parto prematuro y son más frecuentes las muertes fetales o neonatales.*

Toda mujer embarazada con paludismo grave debe recibir atención obstétrica y siempre que sea posible, ser transferida a una unidad de cuidados intensivos.

En caso de que el trabajo de parto haya empezado, el sufrimiento fetal o materno pueden indicar una intervención, y la segunda fase del trabajo de parto debe acortarse según criterio del obstetra.

Independientemente de la especie parasitaria causante de la infección y de la edad gestacional, el medicamento a administrar como primera línea terapéutica para el tratamiento del paludismo grave en mujeres embarazadas es Artesunato inyectable, el cual deberá administrarse por vía parenteral, sin demora, a la misma la dosis señalada en esta guía para el paludismo grave (ver ítem 4.2).

Si no se dispone de Artesunato, en la gestación avanzada se prefiere el Artemeter a la quinina, dado que esta última se asocia a un riesgo de hipoglucemia en >del 50 %. Si el Artesunato parenteral no está disponible, usar Artemeter IM/IV de preferencia a quinina IV para tratar niños y adultos con paludismo grave. (Recomendación condicional, evidencia de baja calidad).[q] Sin embargo, a la fecha en el país solo contamos con Artesunato inyectable.

[q] WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition. World Health Organization 2015.

Es fundamental no retrasar el inicio de tratamiento, aún en los casos que requieren derivación. Tanto el Artesunato como el Artemeter pueden usarse por vía IM como dosis inicial, mientras se aguarda la derivación a un centro de mayor complejidad (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Cuando no se disponga de inyección intramuscular de Artesunato, en niños menores de 6 años se puede utilizar una única dosis rectal (10 mg/kg de peso corporal) mientras se lo deriva a un centro con mayor complejidad, esta presentación no se encuentra disponible en el país. No utilizar artesunato rectal en niños mayores de 6 años ni en adultos. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).[r] [s]

Especificaciones para la administración de Artesunato parenteral

Tener en cuenta que la administración EV rápida de Artesunato puede producir reacciones adversas súbitas y graves, por lo que se recomienda una velocidad de infusión de 3-4 ml/min, bajo monitoreo clínico, en una unidad de cuidados intensivos. En el anexo 4 se describen las diluciones.

6.2 HIPERPARASITEMIA POR *P. FALCIPARUM*

Se acepta que más de 2% de glóbulos rojos parasitados (grp) (> de 100.000 parásitos/µl) puede ser considerado hiperparasitemia en áreas de baja transmisión. Estos casos tienen un mayor riesgo de fracaso al tratamiento y evolución a formas graves de paludismo seguida de muerte.

Los pacientes con hiperparasitemia por paludismo por *P. falciparum* sin otros signos de gravedad deben ser tratados por vía oral con las combinaciones de derivados de artemisinina (en la Argentina el esquema de ATM+LUM recomendado en paludismo no complicado), bajo las siguientes condiciones:

- *Monitoreo clínico estricto al menos durante las primeras 48 horas del inicio del tratamiento.*
- *Si al tercer día de seguimiento parasitológico no desciende la parasitemia al 25%, iniciar esquema de segunda línea.*
- *Si el paciente no tolera la medicación oral, debe iniciarse tratamiento parenteral sin demora alguna.*

6.3 PACIENTES COINFECTADOS CON VIH / SIDA

La OMS establece que no se cuenta con información suficiente como para modificar las recomendaciones generales de tratamiento del paludismo en pacientes co-infectados VIH / Sida, pero sí advierte sobre ciertas interacciones farmacológicas. Las consideraciones más importantes a tener en cuenta en esta población son:

- *Los pacientes VIH + deben recibir tratamiento inmediato y eficaz. El tratamiento de primera línea para paludismo por Plasmodium falciparum en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral disponible en el país es Artemeter + Lumefantrine.*
- *La inmunodepresión (CD4 < 200 cel / mm3) relacionada con el VIH incrementa significativamente la parasitemia, lo cual determina el riesgo de manifestaciones más severas.*
- *En pacientes tratados con Artemeter + Lumefantrine se ha observado una mayor tasa de recaída cuando su esquema antiretroviral incluye efavirenz; esto se debería a las interacciones farmacológicas, que producirían una disminución del fármaco antiparasitario*

---

[r] The Lancet, Volume 376, No. 9753, p1647–1657, 13 November 2010, Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Arjen M Dondorp, MD Caterina I Fanello, PhD, Ilse CE Hendriksen, MD, Ermelinda Gomes, MD,Amir Seni, MDKajal D et, all.
[s] WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition. World Health Organization 2015.

hasta un 50 a 60 %. Por tal motivo se recomienda un seguimiento parasitológico estricto, en caso de no poder evitar esta asociación.

- *Estas interacciones farmacológicas con ATM-LMF no se evidenciaron cuando los pacientes recibieron un esquema antirretroviral basado en inhibidores de la proteasa, ni con los inhibidores de la integrasa. En estos casos no se recomienda ajuste de dosis.*
- *Se recomienda evitar el Artesunato + Sulfadoxina + Pirimetamina en los casos que están siendo tratados con Cotrimoxazol. Evitar el Artesunato + Amodiaquina, si están siendo tratados con Efavirenz o Zidovudina (dado el incremento del riesgo de desarrollar anemia).*

6.4 PACIENTES COINFECTADOS CON TUBERCULOSIS

Los pacientes con tuberculosis que contraigan paludismo deben recibir tratamiento inmediato y eficaz, siguiendo la normativa general.

Los pacientes en tratamiento con rifampicina que reciban Artemeter + Lumefantrine, deberán ser seguidos estrictamente, ya que presentan una mayor tasa de recrudescencias, secundaria a la interacción farmacológica con la rifampicina.

6.5 PALUDISMO ADQUIRIDO POR TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

En el paludismo adquirido por transfusión, el agente infectante es el merozoíto, a diferencia del esporozoíto que infecta con la picadura del mosquito. Por esta razón, no se da ciclo hepático y en consecuencia, para *P. vivax y P. ovale* no se esperaría el fenómeno de recaída producida por reactivación de los hipnozoítos y no sería necesaria la administración de Primaquina.

Dado que el ciclo sanguíneo se inicia inmediatamente con la trasfusión, las manifestaciones clínicas son rápidas, sin periodo significativo de latencia, y usualmente severas; especialmente en población no inmune, dependiendo de la carga de parásitos transfundida. La dosis infectiva de sangre es de aproximadamente 1 a 10 parásitos por unidad de sangre.

La mayoría de los casos de trasmisión de paludismo transfusional proviene de donantes semi-inmunes que tienen parasitemia submicroscópicas o tan bajas que no son detectadas por los métodos de laboratorio utilizados en la tamización. Por ello en regiones endémicas se utilizan como método de tamización aquellos que permiten la detección de anticuerpos por ELISA, así como pruebas de diagnóstico rápido basadas en métodos inmunocromatográficos, para excluir sangre de pacientes semi-inmunes.

6.6 ALTERACIONES GENÉTICAS DEL HUÉSPED

Existen alteraciones genéticas que pueden tener relevancia desde el punto de vista de la evolución clínica y de laboratorio ante una infección por paludismo. Las más importantes son:

• **Hemoglobina S:** La presencia de hemoglobina S se da por la sustitución del aminoácido glutamato por valina en la posición 6 de la cadena β de la globina. Esta sustitución se encuentra principalmente en población africana y en sus descendientes, y concuerda con la distribución geográfica de *P. falciparum*. El estado heterocigoto (hemoglobina AS) es el que confiere mayor beneficio (rasgo falciforme) y puede ascender aproximadamente a un cuarto de la población en algunas áreas de África. Esta mutación hace que la hemoglobina se polimerice, deformando la célula de modo que adquiere apariencia de una hoz. Esta alteración sería desfavorable para el crecimiento de *Plasmodium*.

• **Hemoglobinas E y C:** Las hemoglobinas E (HbE) y C (HbC) también se producen por mutaciones puntuales en el gen de la cadena β de la globina. Las HbE y HbC se encuentran predominantemente en Asia y África occidental, respectivamente. Ambas hemoglobinopatías han mostrado protección contra el paludismo, y estudios in vitro han mostrado menor multiplicación del parásito en los eritrocitos con estas hemoglobinas. Existe evidencia que la HbE confiere protección principalmente contra *P. vivax.*

• **Las talasemias se producen por anormalidades en la síntesis de las cadenas α o β de la hemoglobina.** Son condiciones heterocigotas y benignas que producen anemia microcítica, hipocrómica, y usualmente son asintomáticas. Se encuentran principalmente en el área del mediterráneo y sus descendientes (América Latina), África, Oriente cercano, Sureste Asiático y Oceanía, las zonas donde se estima que el paludismo fue endémica hasta hace por lo menos 2.000 años. Las talasemias son protectoras para paludismo y existen en la forma de polimorfismos balanceados en la población. Se ha mostrado crecimiento in vitro reducido de *P. falciparum*, especialmente cuando hay mayor estrés oxidativo; además, la mayor concentración de HbF en pacientes con talasemia puede contribuir a la protección.

• **Ovalocitosis:** En la ovalocitosis, predominante en el Sureste Asiático, se produce una alteración en la proteína de membrana eritrocitaria Banda-3, disminuyendo la maleabilidad del eritrocito. Aparte de una disminución en la invasión a los eritrocitos y de menor parasitemia, también se ha encontrado una reducción dramática de paludismo cerebral que es casi inexistente en esta población.

• **El antígeno Duffy** es el receptor en el eritrocito para la invasión del merozoito de *P. vivax* y en consecuencia, los eritrocitos que carecen del antígeno Duffy (Fy (a- b-) son resistentes a la infección por *P. vivax.* Esta condición es altamente prevalente en el Oeste Africano y como resultado, el paludismo por *P. vivax* en esta región es extremadamente escasa.

• **La deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),** codificada en el cromosoma X, es la deficiencia genética enzimática más frecuente en el mundo y es causada por más de 300 polimorfismos alélicos que generan una actividad enzimática variable. La G6PD es una enzima importante para la regeneración del cofactor de la glutatión peroxidasa (GSHPX) en los procesos de neutralización de radicales libres y se ve disminuido en infecciones por paludismo. Los parásitos de *Plasmodium* son susceptibles al estrés oxidativo y la disminución o ausencia del mecanismo de detoxificación mediado por la GSHPX dependiente de la G6PD parece ser la causa para que pacientes con deficiencia de la enzima G6PD sean menos susceptibles a la infección. Estudios epidemiológicos han mostrado que la protección para paludismo severo en hombres homocigóticos y mujeres heterocigóticas es del 58% y 46%, respectivamente. Para más detalles sobre estadísticas en nuestro país remitirse al anexo 4.

6.6.1 Consideraciones acerca de la deficiencia de G6PD ante la prescripción de Primaquina.

El déficit de G6PD es un desorden ligado al cromosoma X, los hombres tienen solo un alelo para la G6PD, mientras que las mujeres tienen dos. Por lo cual, existen dos diferentes genotipos de G6PD en el hombre, a diferencia de la mujer, en la cual encontramos tres genotipos (Tabla 12).

Tabla 12: Genotipos de deficiencia de G6PD

Genotipo	Sexo	Actividad G6PD	Fenotipo	Hipersensibilidad a la Primaquina
XY – wild type	Masculino	Normal	Normal	No
X*Y - homocigota		Menos del 30% de lo normal	Deficiente	Si
XX – wild type	Femenino	Normal	Normal	No
X*X* - homocigota		Menos del 30% de lo normal	Deficiente	Si
X*X – heterocigota		Menos del 30% de lo normal	Deficiente	Si
X*X – heterocigota		Entre 30% y 80% de lo normal	Intermedio	Posible
X*X - heterocigota		Menos del 80% de lo normal	Normal	Poco probable

El déficit de G6PD puede asociarse a toxicidad grave ante la administración de Primaquina, con la posibilidad de desarrollar una anemia hemolítica. Cuando el interrogatorio del paciente induzca a sospechar la posibilidad de esta deficiencia, está recomendada la realización de pruebas cuali-cuantitativas de laboratorio que permiten estimar el nivel de la enzima. Los test disponibles son capaces de detectar una actividad de la enzima del 30%, pero una actividad mayor del 30% se consideraría una actividad normal.

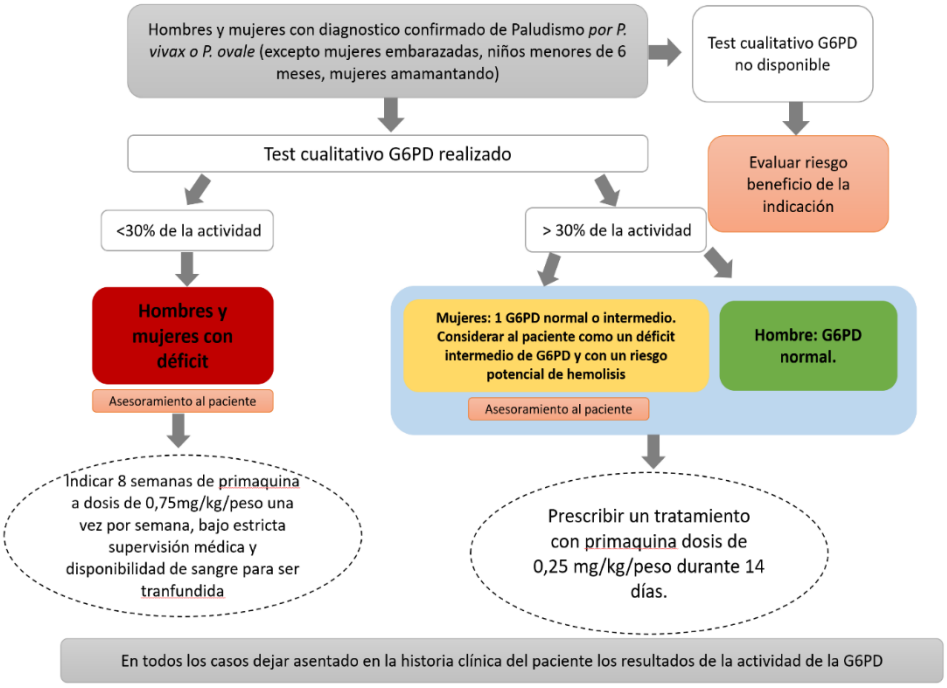
Estas pruebas no son provistas por el Programa de Paludismo; por otro lado, son muy pocos los laboratorios privados en el país que las realizan. Cuando se desconoce el estado de G6PD y las pruebas no están disponibles, la decisión de recetar Primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios (Declaración de buenas prácticas).

Si bien en nuestro país no se considera necesaria la realización sistemática de esta determinación, ante la posibilidad de la presentación de casos en personas genéticamente predispuestas, se recomienda tener en cuenta las siguientes pautas de alarma para la toma de decisiones.[t] [u]

1. *Antecedentes de crisis hemolíticas agudas, principalmente secundarias a la ingesta de habas, infecciones virales o bacterianas, consumo de medicamentos antipalúdicos o antibióticos, estas crisis suelen remitir espontáneamente después de 4 a 5 días de suspender la medicación.*
2. *Antecedente de haber padecido anemias hemolíticas.*
3. *Antecedente familiar de anemias hemolíticas.*
4. *Antecedente de haber tomado algunos de los siguientes medicamentos: antipalúdicos, ácido acetilsalicílico, nitrofurantoína, antiinflamatorios no esteroides (AINES), quinidina, quinina y sulfamidas.*
5. *Si luego de tomar la primera dosis de Primaquina el paciente presentara orina oscura, dolor abdominal, ictericia, se debe interrumpir la Primaquina inmediatamente y el paciente debe ser referirlo a la consulta médica inmediatamente.*

[t] Cita Management of relapsing Plasmodium vivax malaria. Cindy S Chu &Nicholas J White. Pages 885-900 |17 Aug 2016, Published online: 31 Aug 2016.
[u] Malaria Journal201110:351Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues. Deepika Fernando, Chaturaka Rodrigo and Senaka Rajapaksehttps://doi.org/10.1186/1475-2875-10-351.

Algoritmo para la incorporación de Primaquina de acuerdo al status de G6PD



*La proporción de la actividad de la enzima G6PD en los glóbulos rojos está por encima del 30% de lo normal y se considera un nivel de riesgo aceptable para recibir la Primaquina en dosis habituales. Este valor se basa en parámetros de la NADPH por métodos fluorimétricos extensamente utilizados en algoritmos de los estudios de investigación

En un estudios retrospectivo, realizado en la Argentina, sobre el déficit de G6PG.[v], se evaluó la eficiencia de un ensayo fluorométrico cuantitativo semiautomatizado preparado y validado, que se comparó con un método comercial para la determinación de G6PD (Neonatal G-6-PD, ZenTech, Belgium). Se analizaron muestras residuales de sangre seca en papel de filtro en el contexto de la solicitud de pesquisa neonatal, procedentes de toda la Argentina que fueron recibidas entre los meses de enero y abril del 2013. Se seleccionaron 4500 muestras de calidad óptima de recién nacidos varones de Argentina. Se clasificaron según la zona de procedencia en 6 regiones geográficas: Noroeste (NO), Noreste (NE), Cuyo (CU), Centro (CE), Suroeste (SO) y Sureste (SE): La siguiente tabla describe los resultados del estudio.

	ZONAS						
	NOA	NEA	Centro	Cuyo	SOA	SEA	Total
Deficiencia parcial	1	4	13	3	4	8	33
Deficiencia total	0	2	4	2	1	4	13

[v] Acta Bioquím Clín Latinoam 2014; 48 (2): 169-82 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en recién nacidos en Argentina* Niels Alejandro Federico Suldrup1, Natalia Césari2, Edgardo Raúl Streitenberger1, Antonela Naretto3.

Se hallaron 13 (0,29%) niños que expresaron una deficiencia total y 33 (0,73%) deficiencia una parcial, es decir una frecuencia de algún tipo de déficit de la G6PD, de 10 recién nacidos varones cada mil nacidos vivos, por lo que este estudio permite concluir que la deficiencia de G6PD es una condición genética esperable en Argentina. Debemos remarcar que este estudio no incluía población femenina.

7. QUIMIOPROFILAXIS

7.1 GENERALIDADES

Las personas que viajen a zonas endémicas pueden contraer paludismo; las personas no inmunes, especialmente niños pequeños, embarazadas, inmunodeprimidos, ancianos e infectados con HIV o SIDA, son particularmente susceptibles a la aparición de paludismo 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 antipalúdicos a todos los individuos que viajen a zonas con transmisión (ver "Quimioprofilaxis").*
- *Se recomienda el autotratamiento de urgencia si se presenta un cuadro febril en una zona con transmisión de paludismo por P. falciparum donde no se cuente 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 paludismo, y se debe sospechar el diagnóstico de paludismo hasta 3 meses 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 autovacuona o proguanil. El embarazo ocurrido durante la administración de quimioprofilaxis no se considera una indicación para su interrupción.*

El régimen apropiado de quimioprofilaxis[w] [x] está determinado por el riesgo del viajero de adquirir paludismo en el área a visitar y, fundamentalmente, por el riesgo de exposición a *P. falciparum* resistente a la Cloroquina. La quimioprofilaxis debe empezar una semana antes de viajar a la zona endémica, de modo de permitir una adecuada concentración en sangre de las drogas y poder evaluar reacciones adversas.

La tabla 13 detalla las drogas 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 el estado no provee medicación para quimioprofilaxis del viajero-solo para tratamiento de los casos de paludismo. De las drogas enumeradas, tan solo mefloquina y doxiciclina se encuentran disponibles en las farmacias en nuestro país. El resto se adquiere en el exterior.

El Programa Nacional de Paludismo no provee medicación para la Quimioprofilaxis, sólo realiza recomendaciones basadas en el relevamiento de datos de la OMS y el CDC.

---

[w] 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] https://medicalguidelines.msf.org/viewport/EssDr/latest/artesunato-inyectable-22283774.html#id-.ARTESUNATOinyectablevSpanishPresentaci%C3%B3n,preparaci%C3%B3nyv%C3%ADadeadministraci%C3%B3n

Tabla 13: Drogas recomendadas para quimioprofilaxis según características de la transmisión en el lugar de destino.

Características de la transmisión en Zona de destino	Drogas recomendadas	Esquemas recomendados
Transmisión de paludismo baja (casos esporádicos, riesgo bajo)	No se prescribe la quimioprofilaxis (sólo medidas de protección contra los mosquitos)	Ninguno
Transmisión de *P. vivax* principalmente	Primaquina (en personas que no tienen deficiencia de G6PD). Para las personas que no pueden tomar Primaquina[1] se pueden utilizar otros medicamentos, en función de la resistencia local existente a los antipalúdicos.	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[2].
Transmisión de *P. falciparum*	Atovacuona/proguanil, doxiciclina, mefloquina Primaquina (para los viajeros que no tienen deficiencia de G6PD).	Atovacuona/proguanil[3]: 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[4]: 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[5]: 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 *P. vivax*
Transmisión de paludismo resistente a mefloquina	Atovacuona/proguanil o doxiciclina	Iguales esquemas que paludismo 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- Embarazadas, mujeres que amamantan a menores de 6 meses y niños menores de 6 meses.

2- Cuando la doxiciclina o mefloquina se usan para la profilaxis primaria, la 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 la 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- 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 insuficiencia renal grave. Se debe utilizar con precaución en pacientes que toman warfarina para la anticoagulación.

4- La doxiciclina está contraindicada en personas con alergia a la tetraciclina, durante el embarazo y en los bebés y los niños menores de 8 años de edad. La vacunación contra la fiebre tifoidea oral Ty21a se debe retrasar por lo menos 24 horas después de tomar una dosis de doxiciclina. Las personas en un régimen a largo plazo de la minociclina (ej: tratamiento para el acné) que deben recibir profilaxis contra el paludismo, deben dejar de tomar minociclina 1-2 días antes de su viaje y comenzar con la doxiciclina en su lugar. La minociclina se puede reiniciar después de completar el curso completo de doxiciclina.

5- La mefloquina se ha asociado con reacciones adversas graves en raras ocasiones, por ejemplo, psicosis, convulsiones. Estas reacciones son más frecuentes cuando se utilizan dosis más altas para el tratamiento. Está contraindicada para personas con una hipersensibilidad conocida a los productos con mefloquina o afines, por ejemplo, la quinina, y en personas con depresión activa, una historia reciente de depresión, trastorno de ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia, entre otros trastornos psiquiátricos o convulsiones. Debe utilizarse con precaución en personas con trastornos psiquiátricos o antecedentes de depresión y no se recomienda para personas con trastornos de la conducción cardíaca.

La tabla 14 se detalla los beneficios y desventajas de las drogas recomendadas para quimioprofilaxis de paludismo.

Tabla 14: Consideraciones a tener en cuenta para la selección de un esquema de quimioprofilaxis.

Droga	Beneficios que justifican su prescripción	Desventajas que limitan su prescripción
Atovaquone/Proguanil (MALARONE)	-Permite iniciar la profilaxis inmediatamente antes de iniciar el viaje (dentro de las 24 a 48 horas). -La dosis es diaria, ideal para viajes cortos, la ventaja frente a otros esquemas es que se debe recibir solo 7 días después de retornar del área con transmisión de paludismo vs 4 semanas. -Buena tolerancia y no se describen eventos adversos frecuentes. -Se fabrican presentaciones pediátricas.	-No se puede prescribir en embarazadas, durante la lactancia ni en niños con un peso< 5 kg. - Contraindicado en pacientes con enfermedad renal avanzada. - Requiere de la adherencia del paciente, dado que la toma es diaria. - No se encuentra disponible en nuestro país. -Alto costo.
Doxiciclina	-La dosificación es diaria. -Ideal para viajeros que deciden su destino 24 a 48 horas antes de llegar a áreas con circulación. -Bajo costo. -Es útil para otras enfermedades: rickettsia y leptospirosis.	-No se puede utilizar en mujeres embarazadas y en niños < de 8 años. -No se recomienda en viajeros con baja adherencia dado que la dosis es diaria. - No se recomienda en viajes cortos dado que al retorna la profilaxis la debe continuar por 4 semanas. -Puede producir hipersensibilidad en piel con la exposición solar. -Se asocia a malestar gástrico.
Mefloquina	-Ideal para viajeros que prefieren	-No se recomienda en destinos dónde

	una dosis semanal. -Ideal para viajes prolongados. -Se puede utilizar durante el embarazo.	existe resistencia a mefloquina. -No se puede prescribir en viajeros que padezcan las siguientes comorbilidades: patología psiquiátrica, epilepsia y trastornos en la conducción cardíaca. -No se recomienda en viajeros que deciden el destino 24-48 horas antes. -No es recomendable en viajes cortos dado que al retornar deben continuar durante 4 semanas con la medicación.
Primaquina	-Es la más eficiente para viajeros con un destino dónde circule *P. vivax* en >90% -Ideal para viajes cortos, dado que la profilaxis se extiende solo 7 días luego del retorno. - Ideal para viajeros que prefieren la dosis diaria.	-No se puede utilizar en viajeros con déficit de G6PD. -No se puede prescribir si no se ha realizado el test para G6PD. -La necesidad de contar con este estudio genera un costo y un retraso en la iniciación de la Primaquina. -No se puede utilizar en mujeres embarazadas o durante la lactancia. -No se recomienda en viajeros con mala adherencia es decir que no deseen una toma diaria. -Se describe malestar gástrico. -No se puede adquirir en el país.

7.2 QUIMIOPROFILAXIS RECOMENDADA EN ARGENTINA

Como se mencionó anteriormente, existen varios fármacos para realizar quimioprofilaxis de paludismo. La elección de cada uno de ellos se realizará en función de las contraindicaciones del fármaco según los antecedentes del viajero y la sensibilidad del parásito en el área visitar

Es importante realizar una correcta prescripción de la quimioprofilaxis en función del riesgo/beneficio de la persona.

Es importante mencionar que ninguna profilaxis en 100 % efectiva por lo cual se deben tomar medidas de prevención para evitar la picadura de mosquitos y recomendar la consulta médica inmediata ante la aparición de fiebre y/o otros síntomas compatibles con paludismo durante o al regreso de un viaje a zonas endémicas.

Para información actualizada acerca de la profilaxis recomendada por país, se sugiere consultar los mapas interactivos del CDC, en https://www.cdc.gov/malaria/travelers/about_maps.html

Las drogas, que se sugieren para ser utilizadas en el país para quimioprofilaxis de viajeros a zonas endémicas de paludismo son: doxiciclina, y mefloquina.

DOXICICLINA:

- 1.5 mg /kg/ día. Dosis adulto 100 mg =1 comp. por día. Dosis máxima 100 mg/día
- No administrar en niños menores de 8 años, ni durante el embarazo y la lactancia.
- Comenzar 1 a 2 días antes del viaje a zonas endémicas de paludismo; tomar a la misma hora del día mientras permanezca en el lugar y continuar 4 semanas luego de salir de dicha zona.

MEFLOQUINA:

- 5 mg/kg/semana. Dosis adulto: 250 mg de sal= 1 comp. por semana. Dosis máxima 250 mg/ semana.
- Es segura durante el embarazo y la 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 de la zona endémica.

La cloroquina podría utilizarse como quimioprofilaxis en áreas geográficas muy restringidas donde existen parásitos sensibles a la misma.

Tabla 15: Resumen de dosis de la quimioprofilaxis disponible en el país.

Drogas dosis mg/kg		
Doxiciclina	Adultos	100 mg/ día
	Niños mayores de 8 años	1.5 mg/kg/día (máximo 100 mg)
Mefloquina	Adultos	250 mg/semana
	Niños	5mg/kg/semana (Máximo 250 mg)

8. FARMACOVIGILANCIA

El concepto de Farmacovigilancia comenzó a utilizarse en la década del 60, en Alemania, a partir de los efectos producidos por la talidomida que había sido lanzada al mercado por esos años. Esto trajo como consecuencia que los gobiernos de los distintos países iniciaran un control más estricto para la aprobación, comercialización, prescripción y suministro de los medicamentos, mientras que aquellos que ya tenían algún sistema de fiscalización y control lo ampliaron.

8.1 COMPETENCIAS DE LA FARMACOVIGILANCIA

Incluye procedimientos y herramientas para la notificación de la eficacia, así como de los efectos adversos vinculados a los medicamentos. Representa el punto de contacto entre los diferentes notificadores de reacciones adversas a medicamentos (RAM) a nivel nacional como profesionales de la salud, industria farmacéutica y los futuros centros regionales y el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica de la Organización Mundial de la Salud, a través del centro colaborador de la OMS para el Monitoreo de Medicamentos (UMC), ubicado en Uppsala, Suecia.

La OMS define «farmacovigilancia» (FV) como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Los objetivos son mejorar la atención y la seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos; y apoyar los programas de salud pública proporcionando información confiable para evaluar el riesgo/beneficio de los medicamentos.

Se requiere para poder implementar la FV identificar los posibles problemas relacionados con el uso de medicamentos; para ello es necesario:

- *La notificación inmediata de las RAM.*
- *Recibir, validar, procesar, ingresar en la base de datos las notificaciones de sospechas de RAM, así como la falta de eficacia.*
- *Revisar y evaluar las relaciones de causalidad entre las RAM y el medicamento. Establecer un sistema de garantía de calidad interno que asegure cumplir con normas que regulan la práctica de FV.*

8.2 FARMACOVIGILANCIA EN LA ARGENTINA

En septiembre de 1993, se crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, según la Resolución del ex M.S y A.S. Nº 706/93. Allí se determina “que la Farmacovigilancia es una herramienta indispensable para el control y fiscalización de medicamentos, ya que permite la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos en la etapa de uso extendido de los mismos, así como también facilita la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad".

Cómo notificar:

Las notificaciones ya sea por efectos adversos o fallas de calidad, son voluntarias, espontáneas y se efectúan por los siguientes medios:

• *Formulario electrónico a través de la página: https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia*

• *Hoja Amarilla por correo postal a: Av. de mayo 869, piso 11º (CP AAD1084) Buenos Aires. (Anexo 5)*

• *Por correo electrónico a la siguiente dirección: snfvg@anmat.gov.ar*

• *Por fax, al número: (011) 4340-0866*

El Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT a través de su Servicio de Información de Medicamentos, recibe el material de trabajo de diferentes sectores: uno que lo llamaremos interno, constituido por los distintos departamentos de la ANMAT, en general son expedientes de consulta sobre efectos adversos de medicamentos. El otro sector, externo, provee de notificaciones de eventos adversos y/o sospechas de falta de eficacia o de seguridad de los medicamentos, vacunas, hemoderivados, etc. (en el mercado). Dentro de estos proveedores de datos podemos distinguir cuatro tipos:

- *Notificadores periféricos son aquellos que por su trayectoria en el tema suscriben un convenio con la ANMAT (Hospitales, Cátedras de Farmacología, etc.). Actualmente son 66 en el país.*
- *Notificadores particulares: son aquellos profesionales del equipo de salud (médicos. Farmacéuticos, enfermeros, nutricionistas, odontólogos, kinesiólogos, etc.), pertenecientes a hospitales, clínicas, cátedras, consultorios privados, farmacias privadas, consultorios odontológicos, etc., que detectan eventos adversos y comunican su hallazgo directamente al Elector Central (Depto. de Farmacovigilancia ANMAT), contribuyendo al enriquecimiento de la base de datos nacional.*
- *Notificadores particulares: son aquellos profesionales del equipo de salud (médicos, farmacéuticos, enfermeros, nutricionistas, odontólogos, kinesiólogos, etc.), pertenecientes a hospitales, clínicas, cátedras, consultorios privados, farmacias privadas, consultorios odontológicos, etc., que detectan eventos adversos y comunican su hallazgo directamente al Elector Central (Depto. De Farmacovigilancia ANMAT), contribuyendo al enriquecimiento de la base de datos nacional.*

El material así recopilado es procesado por el Departamento de Farmacovigilancia que genera información, la que luego será difundida por medio del Boletín de la ANMAT, por correo electrónico o postal, revistas científicas, etc.

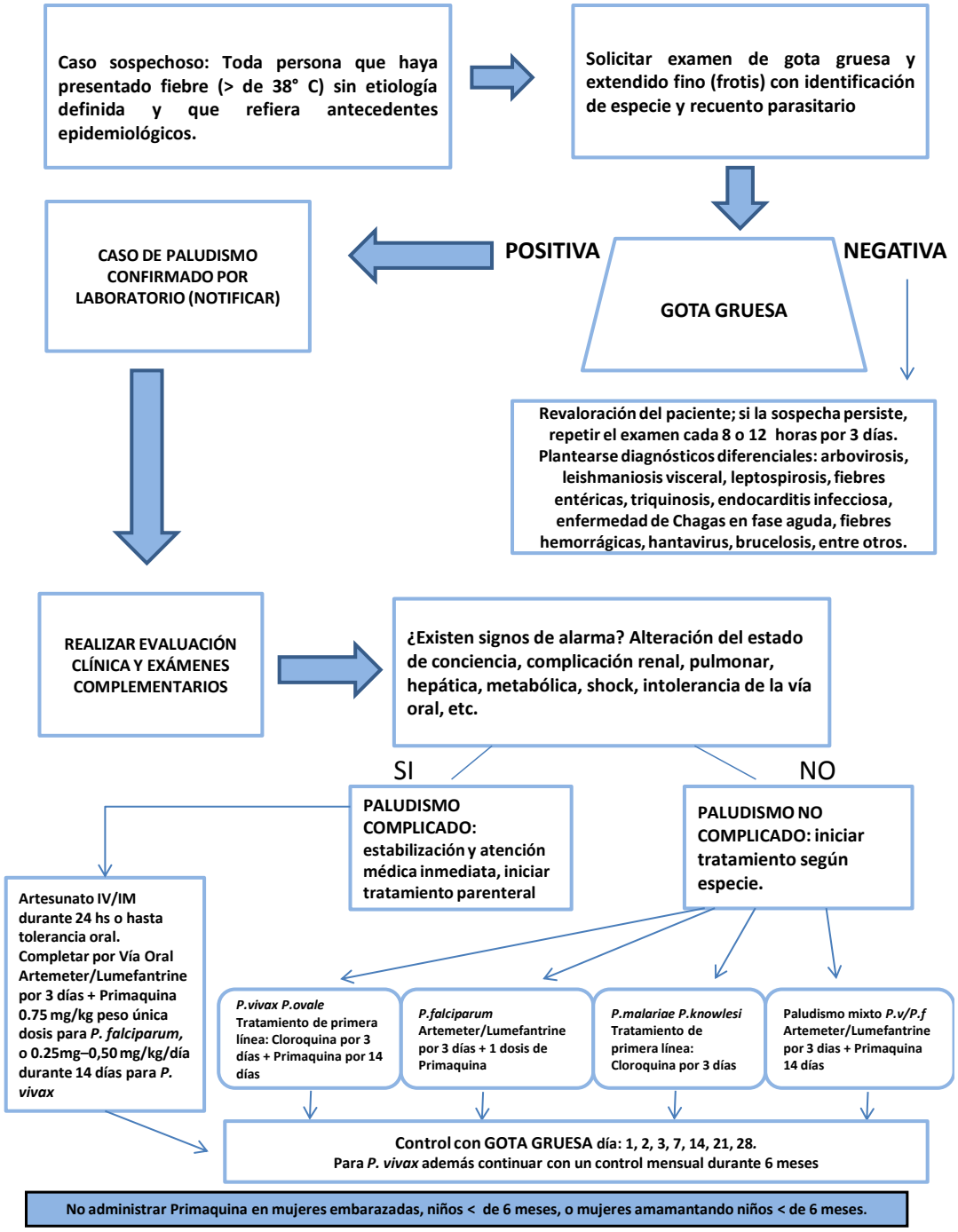
Luego de recibir cualquier notificación, el Departamento de Farmacovigilancia actúa de la siguiente manera:

- *Analiza la información, mediante métodos fármaco-epidemiológicos.*
- *Envía los resultados a las autoridades de la ANMAT y a los efectores periféricos.*
- *Genera la información para la edición del Boletín de Profesionales, que es distribuido a los efectores periféricos y a los profesionales de la salud.*

Desde agosto de 1994 el SNFVG de Argentina fue aceptado por Uppsala Monitoring Centre UMC-WHO como país miembro, por su parte el Departamento de Farmacovigilancia regularmente, envía las notificaciones de reacciones adversas de medicamentos, generadas en la Argentina, al UMC-WHO en Uppsala, Suecia. Al respecto, es importante destacar que la ANMAT es uno de los pocos organismos latinoamericanos que, debido a la calidad de la tarea que realiza, fue aceptado para interactuar en ese centro.

ANEXO 1: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



ANEXO 2. TABLAS DE TRATAMIENTO PARA PALUDISMO.

Tabla 1: Tratamiento del Paludismo por P. vivax, P. ovale | Sugerencias según cantidad de comprimidos:

Droga dosis por grupo etario*	Cloroquina 150 mg base Dosis máxima 1500 mg			Primaquina** desde el día 1 al 14	
	25 mg/kg dosis total, repartido en 3 días			0.25-0.50 mg /kg/día por 14 días	
	Día 1 N° de compr.	Día 2 N° de compr.	Día 3 N° de compr.	Dosis diaria adulto*** Compr. de 15 mg	Dosis diaria niños* Compr. de 5 mg
< 6 meses	1/4	1/4	1/4	-	-
6 a 11 meses	1/4	1/2	1/2	-	1/2
1 a 2 años	1	1/2	1/2	-	1/2
3 a 6 años	1	1	1	-	1
7 a 11 meses	2	1 1/2	1/2	-	2
12 a 14 años	3	2	2	1	-
15 a > años	4	4	2	1	-

*Ajustar al peso corporal. A modo de sugerencia se expresan los valores en comprimidos usados habitualmente según edad.

** Tener en cuenta que los comprimidos calculados de Primaquina se hicieron para una dosis de 0,25 mg/kg/día.

***Para un adulto de 60 kg; tener en cuenta de ajustar, de ser necesario, al peso corporal.

No administrar Primaquina en embarazadas, menores de 6 meses o mujeres que estén amamantando a menores de 6 meses, así como tampoco en pacientes con deficiencia de G6PD.

Tabla 2: Tratamiento del Paludismo por *P. malariae* y *P. knolewsi*

Droga dosis por grupo etario*	Cloroquina 150 mg base Dosis máxima 1500 mg		
	25 mg/kg dosis total		
	Día 1 N° de comprimidos	Día 2 N° de comprimidos	Día 3 N° de comprimidos
< 6 meses	1/4	1/4	1/4
6 a 11 meses	1/4	1/2	1/2
1 a 2 años	1	1/2	1/2
3 a 6 años	1	1	1
7 a 11 meses	2	1 1/2	1/2
12 a 14 años	3	2	2
15 a > años	4	4	2

*Ajustar al peso corporal. A modo de sugerencia se expresan los valores en comprimidos usados habitualmente según edad.

Tabla 3: Dosis de Cloroquina por *P. vivax* y *P. ovale* en mujeres embarazadas y durante la lactancia

Medicamento	Tratamiento inicial Dosis máxima 1500 mg			Tratamiento supresor 1 vez a la semana
	Día 1	Día 2	Día 3	Posterior al tratamiento inicial hasta el parto y seis meses de lactancia.
Cloroquina Base 150 mg	10mg/kg	10mg/kg	5mg/kg	5mg/kg/dosis

Tabla 4: Dosis recomendadas para el tratamiento de Paludismo por *P. falciparum* no complicado

Peso corporal Kg	Dosis de Artemeter + Lumefantrine, en mg, administrada 2 veces por día * durante 3 días	Dosis única de Primaquina** Presentaciones: Tabletas de 5 mg, 7.5 mg y 15 mg
***5 a < 15	20 +120 = 1 comp. por dosis	**0,75 mg/kg/día VO Dosis única en el primer día.** En ningún caso se empleará Primaquina en embarazadas, mujeres que amamantan a niños menores de 6 meses, ni en niños menores de 6 meses. La Primaquina debe tomarse después de la ingestión de alimentos. En caso de presentarse ictericia u orina de color oscuro posterior a la administración de la primera dosis de Primaquina, esta debe ser suspendida. Cuando el paciente no tolere la vía oral se debe administrar Primaquina al tercer día, para evitar los vómitos y por consiguiente la pérdida de adherencia al tratamiento.
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	

*La segunda dosis Artemeter + Lumefantrine se debe suministrar dentro de las 8 horas siguientes a la primer dosis y luego continuar con una dosis cada 12 horas. La absorción del Lumefantrine es mejorada con la coadministración de alimentos grasos, por lo tanto, es esencial que los pacientes sean informados sobre la necesidad de tomar el medicamento por ejemplo con leche u otro alimento con contenido graso, desde el mismo inicio del tratamiento y evitar la ingestión de jugo de naranja o pomelo.

**No administrar Primaquina en embarazadas, menores de 6 meses o mujeres que estén amamantando a menores de 6 meses.

***En los niños menores de 5 kg será necesario tener la opinión de un médico especialista para la administración del tratamiento.

Tabla 5: Dosis recomendadas para el tratamiento de infecciones mixtas por *P. falciparum* y *P. vivax* no complicado

Peso corporal Kg	Dosis de Artemeter + Lumefantrine, en mg, administrada 2 veces por día * durante 3 días	Dosis diaria de Primaquina** Presentaciones: Tabletas de 5mg, 7.5 mg y 15 mg
***5 a < 15	20 +120 = 1 comp. por dosis	**0.25-0.50 mg/kg/día VO durante 14 días** En ningún caso se empleará Primaquina en embarazadas, mujeres que amamantan a niños menores 6 meses, ni en niños menores de 6 meses. La Primaquina debe tomarse después de la ingestión de alimentos. En caso de presentarse ictericia u orina de color oscuro posterior a la administración de la primera dosis de Primaquina, ésta debe ser suspendida. Cuando el paciente no tolere la vía oral se debe administrar Primaquina al tercer día, para evitar los vómitos y por consiguiente la pérdida de adherencia al tratamiento
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	

*La segunda dosis Artemeter + Lumefantrine debe ser suministrada dentro de las 8 horas siguientes a la primer dosis y luego continuar con una dosis cada 12 horas. La absorción del Lumefantrine es mejorada con la coadministración de alimentos grasos, por lo tanto, es esencial que los pacientes sean informados sobre la necesidad de tomar el medicamento por ejemplo con leche u otro alimento con contenido graso, desde el mismo inicio del tratamiento y evitar la ingestión de jugo de naranja o pomelo.

**No administrar Primaquina en embarazadas, menores de 6 meses o mujeres que estén amamantando a menores de 6 meses

***En los niños menores de 5 kg será necesario tener la opinión de un médico especialista para la administración del tratamiento.

Tabla 6: Dosis de Artesunato para Paludismo complicado, según kg de peso.

Peso	Inyección IV Solución de artesunato 10 mg/ml	Inyección IM Solución de artesunato 20 mg/ml
< 3 kg	1 ml	0,5 ml*
3 a < 4 kg	1, 2 ml	0,6 ml*
4 a < 5 kg	1,5 ml	0,8 ml*
5 a < 6 kg	2 ml	1 ml
6 a < 8 kg	2, 5 ml	1,2 ml
8 a < 10 kg	3 ml	1,5 ml
10 a < 13 kg	4 ml	2 ml
13 a < 15 kg	4,5 ml	2,5 ml
15 a < 17 kg	5 ml	2,5 ml
17 a < 20 kg	6 ml	3 ml
20 a < 25 kg	6 ml	3 ml
25 a < 29 kg**	7 ml	3,5 ml
29 a < 33 kg	8 ml	4 ml
33 a < 37 kg	9 ml	5 ml
37 a < 41 kg	10 ml	5 ml
41 a < 45 kg	11 ml	6 ml
45 a < 50 kg	12 ml	6 ml
50 a < 55 kg**	13 ml	7 ml
55 a < 62 kg	15 ml	8 ml
62 a < 67 kg	16 ml	8 ml
67 a < 71 kg	17 ml	9 ml
71 a < 76 kg	18 ml	9 ml
76 a 81 kg**	20 ml	10 ml

* En caso de dosis inferiores a 1 ml, administrar con una jeringa de 1 ml graduada en 100° de ml.

** Para los pacientes de más de 25 kg, un segundo vial debe ser preparado para administrar el volumen necesario, un tercer vial para pacientes de más de 50 kg y un cuarto vial para pacientes de más de 76 kg.

Fuente:https://medicalguidelines.msf.org/viewport/EssDr/latest/artesunato-inyectable-22283774.html#id-.ARTESUNATOinyectablevSpanish-Presentaci%C3%B3n,preparaci%C3%B3nyv%C3%ADadeadministraci%C3%B3n

ANEXO 3. DROGAS PROVISTAS POR EL PROGRAMA NACIONAL DE PALUDISMO:

Cloroquina: Derivado de las 4-aminoquinoleínas. Es efectiva contra las formas eritrocítica asexuadas y los gametocitos del *P. vivax*. Controla rápidamente el acceso palúdico dentro de las 24 a 48 horas de suministrarse dosis terapéuticas. No previene las recidivas por *P. vivax.* La Cloroquina es bien tolerada, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y concentra bien a nivel tisular. Los efectos adversos más frecuentemente descriptos son: molestias gastrointestinales, prurito, cefalea y trastornos visuales, los mismos desaparecen de inmediato al interrumpir su administración. Dosis total: 25mg/kg. Presentación: comprimidos de 150 mg base (blíster x 10 comprimidos). Siempre averiguar las presentaciones disponibles dado que la adquisición de los esquemas puede variar de acuerdo con la disponibilidad a través de OPS.

Primaquina: Derivado de las 8-aminoquinoleinas, su gran valor clínico reside en su actividad sobre los estadios hepáticos del *P. vivax.* Es también activa sobre las formas exoeritrociticas primarias de *P. vivax y P. falciparum.* Se absorbe rápidamente; a dosis terapéuticas no produce reacciones adversas. En pacientes con déficit de Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (6GFA) se describe anemia hemolítica y metahemoglobinemia. Se encuentra contraindicada en pacientes con granulocitopenia, formas activas de artritis reumatoidea y lupus eritematoso. No debe coadministrarse con drogas potencialmente hemolíticas o que inhiban la médula ósea. Los eventos adversos leves más descriptos son los siguientes: cólicos abdominales, epigastralgia y anemia leve. Con dosis mayores que las indicadas, produce cianosis. No se puede prescribir durante el embarazo, ni en mujeres que amamantan niños menores de seis meses, ni en niños menores de seis meses. (Ver anexo 5).Dosis: Adultos: 0.25-0.50mg/kg/día. Niños mayores de 6 meses: 0,25 a 0,5 mg/kg/día. Presentación: comprimidos de 5 mg, 7,5 mg y 15 mg (blíster x 10 o 14 comprimidos). Se recomienda siempre verificar las presentaciones disponibles.

Artemeter/Lumefantrine: Es una combinación de drogas con diferente mecanismo de acción; inhiben la síntesis de ácido nucleicos y proteínas. Poseen una alta afinidad a las proteínas >95%; logran un pico plasmático en plasma a las 2 horas, la vida media es de 6 a 8 horas. Esta combinación es altamente activa en la fase eritrocitaria y logra un rápido clearance del *Plasmodium* dentro de las primeras 24 horas la carga parasitaria se reduce generando mejoría de la sintomatología en los pacientes. Se metaboliza a nivel hepático a través del CYP3A4. Inhiben el CYP2D6 y CYP3A4, por tal motivo se debe tener en cuenta las interacciones farmacológicas en especial si el paciente recibe alguna de las siguientes drogas: antidepresivos, incluso amitriptilina, clomipramina, imipramina; ciertos antimicóticos, como fluconazol; itraconazol, ketoconazol; antimaláricos, como mefloquina y quinina; antibióticos derivados de las fluoroquinolonas, antibióticos macrólidos; antirretrovirales como atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir ,nevirapina, rilpivirina, ritonavir, saquinavir, y tipranavir; antiarritmicos como amiodarona, disopiramida, flecainida, procainamida, quinidina y sotalol. También compromete los niveles plasmáticos de algunos antipsicóticos como pimozida y ziprasidona y puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos. En paciente con antecedentes cardiológicos en especial, alteraciones como QT prolongado se debe vigilar de cerca o evaluar otra combinación de drogas dado que se reportaron con mayor frecuencia eventos adversos graves. Los efectos adversos más frecuentes son los siguientes: cefalea, mareos, astenia, mialgias, trastorno del sueño, vómitos, anorexia y rash. Dosis: 5- 20 mg/Kg/día de Artemeter y de 239- 114 mg/kg/día de Lumefantrine (ver posología en Pag 22). Presentación: Comprimidos con Artemeter 20mg/ Lumefantrine 120 (blíster x 24 comprimidos).

Artesunato sódico: Es un hemisuccinato derivado de la artemisina soluble en agua. Es inestable en solución neutra y la fórmula inyectable debe prepararse inmediatamente antes del uso con una solución de bicarbonato de sodio al 5% para producir la sal de artesunato de sodio. Después de la administración parenteral, se hidroliza rápidamente para transformarse en un metabolito de dihidroartemisinina activo. El artesunato elimina la fiebre en enfermos con paludismo *falciparum* grave entre las 16 a 25 horas posteriores a la administración parenteral. El polvo liofilizado para

inyección se debe reconstituir con bicarbonato de sodio al 5% y diluirse en un volumen igual de solución salina fisiológica o glucosa al 5% (p/v). Se deberá administrar inmediatamente evitando que precipite, por vía intravenosa o intramuscular. La dosis varía según peso es de 2.4 mg/kg para pacientes con un peso > a 20 kg y es de 3.0 mg/kg en pacientes que pesen < 20Kg. La secuencia de tratamiento de carga es la siguiente: la primer dosis es seguida de una segunda a las 12 horas y una tercera a las 24 horas de la dosis inicial. Posteriormente se debe aplicar una dosis día hasta que el enfermo pueda tolerar la medicación por vía oral. Se describen cuadros de respuesta inflamatoria secundaria a la liberación de citoquinas en gran escala. Se recomienda estricto control de los pacientes para el manejo de la toxicidad asociada.

Presentación, preparación y vía de administración

– Polvo para inyección, en vial de 60 mg, con una ampolla de 1 ml de bicarbonato de sodio al 5% y una ampolla de 5 ml de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección IV lenta (3 a 5 minutos) o IM lenta

– Disolver el polvo en la totalidad del bicarbonato de sodio al 5% y agitar hasta obtener una solución límpida. Después añadir el cloruro de sodio al 0,9% en el vial:

• 5 ml de cloruro de sodio al 0,9% para obtener 6 ml de solución de artesunato de 10 mg/ml, para inyección IV.

• 2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para obtener 3 ml de solución de artesunato de 20 mg/ml, para inyección IM.

Posología:

– Niños menores de 20 kg: 3 mg/kg/dosis

– Niños de 20 kg y más y adultos: 2,4 mg/kg/dosis

Recomendaciones para la administración de Artesunato sódico:

Esta droga debe iniciarse de inmediato siempre en forma parenteral, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos bajo un seguimiento estricto; para evitar toxicidad y sobredosificación se debe realizar la preparación siguiendo los siguientes pasos:

1. Pesar al paciente.

2. Verifique el número de frascos necesarios.

3. Reconstituya.

4. Diluya.

5. Calcule la dosis.

6. Administre.

7. Posología.

8. Siempre verificar la presentación disponible.

Preparación y Administración del Artesunato Inyectable para el tratamiento del Paludismo grave:

TRATAMIENTO RECOMENDADO POR LA OMS

Artesunato en polvo 60 mg + Ampolla de bicarbonato + Ampolla de solución salina

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Dosis: Pacientes de menos de 20 kg: 3.0 mg/kg
Pacientes de 20 kg o más: 2.4 mg/kg

Puede ser administrado por **vía intravenosa (IV)** o **vía intramuscular (IM)**. IV es la vía preferida de administración.

① PESE AL PACIENTE

② VERIFIQUE EL NÚMERO DE FRASCOS NECESARIOS

PESO	Menos de 25 kg	25 - 50 kg	51 - 75 kg	76 - 100 kg
Frasco de 60 mg	1	2	3	4

③ RECONSTITUYA ▪ Active el medicamento: artesunato en polvo

Ⓐ Artesunato en polvo 60 mg + Ampolla de bicarbonato

Ⓑ Inyecte a continuación la ampolla de bicarbonato (1ml) en el frasco de artesunato.

Ⓒ Agite hasta disolver completamente la solución

Ⓓ La solución reconstituída quedará transparente en el lapso de un minuto. Descartar si no queda transparente.

④ DILUYA ▪ Artesunato reconstituído + solución salina (o dextrosa a 5%) ▪ Volumen de dilución

	IV	IM
Volumen de solución de bicarbonato	1 ml	1 ml
Volumen de solución salina	5 ml	2 ml
Volumen total	6 ml	3 ml
Concentración de solución de artesunato	10 mg/ml	20 mg/ml

IMPORTANTE
Agua para inyección no es el diluente

Ⓔ Artesunato + bicarbonato + Ampolla de solución salina

Ⓕ Inyecte el volumen de solución salina requerido en la solución reconstitutida, según la vía de administración

Ⓖ La solución de artesunato está lista para ser usada

⑤ CALCULE LA DOSIS

▪ Calcule y retire la dosis necesaria en ml de acuerdo con la vía de administración

VÍA INTRAVENOSA (IV)

Menos de 20 kg — Concentración: 10 mg/ml

3 mg X PESO CORPORAL (kg) / Solución de artesunato IV Concentración: 10 mg/ml
Redondee al número entero más próximo

Ejemplo: Dosis necesaria (ml) para un niño de 8 kg

$$\frac{3 \times 8}{10} = 2{,}4 \text{ ml}$$

2,4 ml se redondea a **3 ml**

Peso kg	Dosis mg	Dosis ml
6 - 7	20	2
8 - 10	30	3
11 - 13	40	4
14 - 16	50	5
17 - 20	60	6

Nota: El limite superior para cada intervalo de peso es de 0,9 kg es decir, 14-16 debe ser utilizada para personas entre 14-15,9 kg

20 kg o más — Concentración: 10 mg/ml

2,4 mg X PESO CORPORAL (kg) / Solución de artesunato IV Concentración: 10 mg/ml
Redondee al número entero más próximo

Ejemplo: Dosis necesaria (ml) para un paciente de 26 Kg

$$\frac{2{,}4 \times 26}{10} = 6{,}24 \text{ ml}$$

6,24 ml se redondea a **7 ml**

Peso kg	Dosis mg	Dosis ml
20 - 25	60	6
26 - 29	70	7
30 - 33	80	8
34 - 37	90	9
38 - 41	100	10
42 - 45	110	11
46 - 50	120	12
51 - 54	130	13
55 - 58	140	14
59 - 62	150	15
63 - 66	160	16
67 - 70	170	17
71 - 75	180	18
76 - 79	190	19
80 - 83	200	20
84 - 87	210	21
88 - 91	220	22
92 - 95	230	23
96 - 100	240	24

VÍA INTRAMUSCULAR (IM)

Menos de 20 kg — Concentración: 20 mg/ml

3 mg X PESO CORPORAL (kg) / Solución de artesunato IM Concentración: 20 mg/ml
Redondee al número entero más próximo

Ejemplo: Dosis necesaria (ml) para un niño de 8 kg

$$\frac{3 \times 8}{20} = 1{,}2 \text{ ml}$$

1,2 ml se redondea a **2 ml**

Peso kg	Dosis mg	Dosis ml
6 - 7	20	1
8 - 10	30	2
11 - 13	40	2
14 - 16	50	3
17 - 20	60	3

Nota: El limite superior para cada intervalo de peso es de 0,9 kg es decir, 14-16 debe ser utilizada para personas entre 14-15,9 kg

20 kg o más — Concentración: 20 mg/ml

2,4 mg X PESO CORPORAL (kg) / Solución de artesunato IM Concentración: 20 mg/ml
Redondee al número entero más próximo

Ejemplo: Dosis necesaria (ml) para un paciente de 26 kg

$$\frac{2{,}4 \times 26}{20} = 3{,}12 \text{ ml}$$

3,12 ml se redondea a **4 ml**

Peso kg	Dosis mg	Dosis ml
20 - 25	60	3
26 - 29	70	4
30 - 33	80	4
34 - 37	90	5
38 - 41	100	5
42 - 45	110	6
46 - 50	120	6
51 - 54	130	7
55 - 58	140	7
59 - 62	150	8
63 - 66	160	8
67 - 70	170	9
71 - 75	180	9
76 - 79	190	10
80 - 83	200	10
84 - 87	210	11
88 - 91	220	11
92 - 95	230	12
96 - 100	240	12

⑥ ADMINISTRE

IV: inyectar lentamente de 3-4 ml por minuto.

IM: inyectar lentamente. Divida dosis superiores a 5 ml en lugares diferentes. Se debe colocar en la cara anterior externa del muslo, no en el glúteo.

⑦ POSOLOGÍA

Iniciar con 3 dosis parenterales, hasta que el paciente pueda tolerar vía oral:

Día 1: 1º dosis: hora 0
2º dosis: 12 horas después de la 1º dosis

Día 2: 3º dosis: 24 horas después de la 1º dosis

Después de 3 dosis parenterales:

- Si el paciente no puede tomar el medicamento por vía oral, continuar con la administración por vía parenteral cada 24 horas, por un máximo de 7 días o hasta que haya tolerancia oral.
- Si el paciente puede tomar el medicamento por vía oral, administrar terapia combinada con derivados de la artemisina por vía oral.

Evalúe la condición del paciente | **IMPORTANTE** • Prepare una solución nueva para cada administración • Descarte cualquier resto de la solución no usada

Este material informativo está destinado a demostrar a los profesionales de salud cómo preparar y cómo administrar el artesunato inyectable para el tratamiento de malaria grave.

1. World Health Organization (WHO), List of Prequaliled Medicinal Products (http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry. aspx?list=ma): artesunate injectable,reference N° MA051, prequaliled on 05-Nov-2010
2. WHO, Management of Severe Malaria - A practical handbook - Third edition - April 2013 http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241548526/en/index.html

3. Tomado, traducido y adaptado de afiche de 2014 Medicines for Malaria Venture (MMV). Todos los derechos reservados.

Fuente: WHO Management of Severe Malaria. A practical handbook, Third Edition, April 2013 http://www.who.int./malaria/publications/atoz/9789241548256/en/index.html

ANEXO 4. CONSIDERACIONES SOBRE EL DÉFICIT DE G6PD

Deficiencia de la glucosa-6-fosforo deshidrogenasa y la prescripción de Primaquina.

La deficiencia de G6PD es uno de los desórdenes hereditarios más comunes en los seres humanos. Según datos de la OMS afecta a más de 400 millones de personas en el mundo. Si bien la mayoría de los casos se encuentran en las zonas tropicales y subtropicales de Europa, Asia y África, debido a los flujos migratorios se ha convertido en una condición presente en cualquier parte del mundo.

La G6PD es la enzima que cataliza la primera reacción de la vía de las pentosas. La principal función de esta enzima G6PD es la producción de NADPH, que tiene un papel crucial en la prevención de daño oxidativo a proteínas y otras moléculas en todas las células.

En las patologías hereditarias ligadas al cromosoma X, la frecuencia se expresa como la proporción de varones homocigotos que están presentes en una muestra. Esto se supone igual a la frecuencia de los genes. La prevalencia de mujeres deficientes de G6PD y de mujeres heterocigotas deriva de un cálculo. Si bien estos resultados se consideran bastante exactos, deben ser vistos con algunas reservas debido a la inactivación al azar del cromosoma X en las mujeres. Alrededor del 7,5% de la población mundial lleva uno o dos genes para esta deficiencia. La mayor prevalencia de déficit de la enzima alcanza hasta un 35% en algunos países de África y regiones de la India, mientras que en Japón y algunos países de Europa la frecuencia es menor al 0,1%.

Si bien la mayoría de los individuos son asintomáticos, existe un riesgo de morbilidad importante.

Epidemiología de la distribución de la deficiencia de la G6PD

Debemos remarcar la coexistencia en áreas endémicas de paludismo por *Plasmodium falciparum*, la mayor frecuencia de la deficiencia de esta enzima. La deficiencia de G6PD confiere algún tipo de protección contra el paludismo. Si bien no se conoce el mecanismo exacto de protección, se supone que cuando el plasmodio parasita a los hematíes, utilizan el NADPH y disminuyen los niveles de glutatión oxidado (GSH).

Los flujos migratorios son determinantes en el cambio de la frecuencia del déficit de G6PD y su distribución, en cualquier parte del mundo.

La Argentina se ubica en el segundo lugar entre las naciones que han recibido mayor inmigración europea en la centuria que abarca desde mediados del siglo XIX hasta la década de los 50 del siglo pasado. En ese período también hubo afluencia de personas del Medio Oriente, Líbano y Siria. Luego de la segunda mitad del siglo XX y comienzos del XXI el país recibió y continúa recibiendo inmigrantes de los países limítrofes. Durante la última parte de la década del 90, ingresó a la Argentina un número significativo de personas provenientes de países asiáticos, como China, Corea, Taiwán, de África y del centro y oriente de Europa. Por lo tanto, la deficiencia de G6PD, que es vista como una patología de las regiones mediterráneas, africanas y asiáticas, debido a estos movimientos migratorios del pasado y el presente, debe ser tomada en cuenta como una entidad emergente y clínicamente relevante en Argentina.

Frecuencia en la Argentina de la deficiencia de G6PD

Es posible que la llegada de la deficiencia de G6PD, en la Argentina como en el resto de América del Sur, se haya producido por los primeros colonizadores españoles, portugueses y esclavos africanos. Si bien no contamos con estudios poblacionales de cohorte epidemiológicos sobre el déficit de esta enzima en el país, si se pueden extrapolar datos de estudios de laboratorio realizados en el Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina y publicaciones recientes de la ciudad de Rosario. Otros países de la región, han estudiado a la población autóctona, no encontrando este déficit enzimático.

En el país, se estima de acuerdo a los resultados de un de estudio retrospectivo realizado, por el Servicio de Hematología-Oncología del Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, que la frecuencia de algún tipo de déficit de G6PD, es del 1,1%. La población estudiada fue de 4642 individuos, que se encontraba en estudio por anemia durante el período comprendido entre marzo de 1991 y diciembre de 2010.

En otro estudio, realizado en el Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan, se evaluó en forma retrospectiva la eficiencia de un ensayo fluorométrico cuantitativo semiautomatizado preparado y validado, el cual se comparó con un método comercial para la determinación de G6PD en muestras de sangre seca en papel de filtro (Neonatal G-6-PD, ZenTech, Belgium). Se evaluaron 4500 muestras que pertenecían a un muestro de pesquisa neonatal de recién nacidos varones, provenientes de todo el país, entre los meses de enero y abril del 2013. Se clasificaron las muestras según la zona de procedencia de 6 regiones geográficas definidas: Noroeste (NO), Noreste (NE), Cuyo (CU), Centro (CE), Suroeste (SO) y Sureste (SE). Los resultados fueron los siguientes: 13 (0,29%) de los niños expresaron deficiencia total y 33 (0,73%) una deficiencia parcial. Se concluyó que en el país, la frecuencia de algún tipo de déficit de la G6PD, es de 10 recién nacidos varones cada mil nacidos vivos, por lo que este estudio permite concluir que la deficiencia de G6PD es una condición genética esperable en Argentina.

Clasificación de la actividad de la enzima según la OMS para establecer la gravedad o riesgo de hemólisis

La siguiente tabla estratifica el riesgo de hemólisis según el porcentaje de actividad de la G6PD.

Clase	Actividad enzimática	Defecto en la proteína	Síntomas clínicos	Frecuencia y distribución geográfica
I	< 10%	Interfase estructural NADP (Dímero)	Anemia crónica. Hemolítica no esferocítica	Rara. Fuera de regiones precisas.
II	< 10%	Interfase estructural NADP (Dímero)	Anemia Hemolítica producida por drogas. Favismo	Frecuente. Distribuida por todo el mundo
III	10 a 60%	Dispersos por toda la secuencia	Anemia hemolítica ocasional	Muy frecuente. Región malárica
IV	60 a 100%	Sitios proteicos neutros	Asintomático	No definida
V	>120%	Sitios proteicos neutros o mutaciones en el promotor	Asintomático	No definida

Presentación clínica

La mayoría de las personas con alguna clase de deficiencia de G6PD son asintomáticas y sólo se manifiesta la enfermedad cuando consumen medicamentos, habas o presentan algún tipo de infección, que desencadena una hemólisis masiva intravascular resultante de una anemia hemolítica aguda.

La gravedad de la hemólisis va a depender de la deficiencia enzimática de G6PD. Si la deficiencia es moderada, la anemia hemolítica es autolimitada porque sólo son destruidos los eritrocitos viejos, ya que los jóvenes tienen actividad enzimática normal o casi normal y no sufren hemólisis, salvo que se pongan en contacto con sustancias desencadenantes del estrés oxidativo.

En una revisión sistemática de publicaciones realizadas en Latinoamérica sobre DG6PD, se encontró que en el 28.0% de los casos, no fue posible identificar el factor desencadenante de la anemia hemolítica aguda. La hemólisis inducida por medicamentos fue la responsable del 60.7% (Primaquina del 43.9% y otros medicamentos del 16.8%). El 8.4% de los casos se debieron a favismo y sólo el 2.8 % fue por hemólisis inducida por la infección.

Las formas clínicas de la deficiencia de G6PD son las siguientes:

a) **Hemólisis inducida por drogas**: Después de la ingestión de medicamentos oxidantes, el paciente puede presentar una crisis hemolítica intensa la cual se manifiesta como coluria, fiebre, ictericia, dolor abdominal o de espalda y anemia.

b) **Hemólisis inducida por infección**: La infección es probablemente la causa más frecuente de desencadenamiento de las crisis hemolíticas. La gravedad y las consecuencias clínicas de la hemólisis son influenciadas por numerosos factores que incluyen la administración simultánea de drogas oxidantes, la concentración de hemoglobina, la función hepática y la edad.

c) **Favismo:** Posterior al consumo de habas (frijoles) ó inhalación de su polen, los pacientes presentan un cuadro clínico similar a la hemólisis inducida por medicamentos, el cual se desencadena de 24 a 48 horas de la ingesta. Los más comunes son las náuseas, vómitos, malestar y vértigo. Los síntomas remiten entre 2 y 6 días del inicio del cuadro. No todos los pacientes con deficiencia de G6PD presentan hemólisis posterior a su consumo

d) **Ictericia neonatal** (Hiperbilirrubinemia neonatal) y kernicterus: En muchas ocasiones ocurre del 4° al 7° día, por lo que se distingue de las ictericias neonatales secundarias a incompatibilidad Rh o ABO. Sin embargo, la hiperbilirrubinemia puede comenzar en el período perinatal, incluso puede tener un comienzo con hemólisis intraútero. La ictericia resultante se debe a la inmadurez de las funciones hepáticas del neonato más que del resultado de la hemólisis. La elevación de la bilirrubina indirecta suele ser muy alta. Existen informes sobre la asociación de hiperbilirrubinemia neonatal y la deficiencia de G6PD para neonatos que regresan al hospital por ictericia, hasta el 47% de ellos presenta deficiencia de G6PD.

e) **Anemia hemolítica crónica no esferocítica**: Debido al grado intenso de la deficiencia enzimática, los pacientes con este tipo de deficiencia presentan un cuadro clínico que se caracteriza por presentar esplenomegalia y cálculos biliares. La hemólisis es fundamentalmente extravascular.

Diagnóstico de laboratorio

En la actualidad se inicia el estudio de la actividad enzimática de la G6PD con ensayos fluorométricos cuantitativos, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS. También se disponen de pruebas moleculares, PCR, que permiten una categorizar el genotipo G6PD.

El ensayo fluorescente que detecta con luz ultravioleta la producción de NADPH. La lectura consiste en que si existe fluorescencia hay actividad normal, si no hay fluorescencia o hay poca fluorescencia se concluye que hay alteración enzimática de la enzima G6PD. La expresión de la deficiencia de G6PD, presenta > 180 variantes genéticas, por otro lado se observa una regionalización de la distribución de esta anomalía. El ensayo fluorescente para la deficiencia de G6PDH tiene limitante en su interpretación, siendo que el valor de corte con esta prueba es >2.1 U/gHb. En la medición de la actividad enzimática algunos eventos provocan interferencia, como la hemólisis o una cuenta elevada de reticulocitos.

Con esta técnica se describen falsos negativos para las otras variedades y la mayoría de las mujeres heterocigotas.

La ventaja de las pruebas moleculares, PCR, es que reconocen a todos los individuos con algún tipo de deficiencia de enzimática (el 99% de las mutaciones conocidas) incluyendo a las mujeres heterocigotas. Es la única tecnología disponible para categorizar el genotipo G6PD. Sin embargo a pesar de determinar heterocigocidad molecular, la variación de la inactivación del cromosoma X puede conducir a una amplia variación en el fenotipo. Las pruebas de biología molecular (PCR) es la tecnología más idónea para categorizar el genotipo de la deficiencia de G6PD.

Manejo clínico

En la actualidad la OMS recomienda como prueba inicial cualitativa el ensayo fluorescente en población específica. Un paciente con una deficiencia de G6PD >30% en los glóbulos rojos (respecto a la media normal) al exponerlo a Primaquina, puede experimentar hemólisis; los glóbulos rojos presentan una susceptibilidad a la hemólisis oxidante y la severidad de la hemólisis varía de acuerdo con el porcentaje de actividad de esta enzima.

Por lo general este déficit enzimático se desconoce, hasta que el glóbulo rojo es expuesto a un stress oxidativo como la exposición a ciertos fármacos como la Primaquina. Con la Primaquina se generan

metabolitos intermedios reactivos que son oxidantes y causan hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD. Este déficit genera metahemoglobinemia.

La severidad de la anemia hemolítica depende de la dosis de Primaquina y el grado de deficiencia enzimática. Esta hemólisis se revierte si se suspende de inmediato la Primaquina.

Frente a un paciente con deficiencia de G6PD, debe considerarse la posibilidad de utilizar una dosis semanal de 0.75 mg/kg durante 8 semanas, siempre bajo un estricto seguimiento médico y asegurando siempre la capacidad de respuesta del sistema de salud frente a una hemólisis.

Se describen déficit intermedios que la actividad enzimática en la población femenina heterocigota que no pudieron ser detectados por los test fluorométricos y eran susceptibles de desarrollar hemólisis. El déficit intermedio de la actividad de la G6PD (30-80) debería ser confirmada con un estudio cuantitativo. Si no se cuenta con este estudio se recomienda que las mujeres sean consideradas como potencialmente portadoras de un déficit y asegurar un adecuado seguimiento durante los 14 días en los que recibirá tratamiento con Primaquina, para suspender de inmediato la medicación ante la presencia de signos y síntomas de hemólisis.

Se recomienda realizar el estudio molecular en los familiares directos de un paciente en el que se haya establecido su genotipo.

Si el test para dosar la actividad de la G6PD no se encuentra disponible la decisión de prescribir la Primaquina se contemplará en base al riego/beneficio de ésta, es decir el riesgo de que el paciente presente una recaída versus a exponerlo a que sufra una hemólisis. Este riesgo en nuestra población es bajo de acuerdo con estudios realizados.

ANEXO 5. FICHA DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADEVERSOS O FALTA DE EFECTIVIDAD DE MEDICAMENTOS

(PARA PROFESIONALES DE LA SALUD Y PÚBLICO EN GENERAL)

A.N.M.A.T ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	NOTIFICACIÓN DE TECNOVIGILANCIA **TVG - A**	**9.3.1.** **1.0**

NÚMERO DE REGISTRO ANMAT: PM - _____ - _____

1. Localidad / Provincia: _____

➢ Evento adverso ☐

➢ Falla de calidad ☐

2. Descripción general y características técnicas

Nombre genérico: _____

Marca: _____

Modelo: _____

Lote/serie N°_____

Fecha de vencimiento: _____/_____/_____ Fecha de fabricación: _____/_____/_____

Fecha de compra: _____/_____/_____ Origen: Nacional × Importado×

3. Fabricante (nombre y domicilio completo): _____

_____

4. Distribuidor (nombre y domicilio completo): _____

_____

5. Descripción general de fallas o defectos: _____

_____

6. Resultado:

☐ **Requirió tratamiento**

☐ **Recuperado ad integrum**

☐ **Recuperado con secuelas**

☐ **No recuperado aún**

☐ **Desconocido**

☐ **Requirió o prolongó su hospitalización**

☐ **Riesgo de vida**

☐ **Malformación**

☐ **Otro**

☐ **Muerte; fecha:** _____/_____/_____

7. Fecha y lugar donde ocurrió el evento adverso: _____/_____/_____

Lugar: _____

5 Datos del notificador:

5.1 Apellido y Nombre: _____

5.2 DNI: _____

5.3 Profesión/matrícula: _____

5.4 Domicilio completo: _____

5.5 Teléfono: _____

5.6 Fax: _____

5.7 E-mail: _____

5.8 Firma:

Instructivo para el correcto llenado del Formulario de Notificación de Tecnovigilancia

1. Lea atentamente todo el formulario de notificación antes de completarlo, de este modo podrá llenarlo con la mayor cantidad de datos posibles en los ítems correspondientes.

COMPLETAR CON LETRA CLARA DE IMPRENTA MAYÚSCULA.

IMPRÍMASE EN DOBLE FAZ.

2. Coloque los datos completos del fabricante, importador o distribuidor del producto médico.

SIN ESTOS DATOS LA INVESTIGACIÓN NO ES POSIBLE.

3. Utilice hojas adicionales cuando los espacios establecidos en el formulario no permitan describir en forma clara y concisa el evento. Corrobore que incluya información respecto de cómo se detectó el evento y las medidas adoptadas (si corresponde). De ser posible, adjunte certificados, dibujos, fotografías o copias de folletos, catálogos, instrucciones de uso o manuales; con frecuencia esta documentación es de suma utilidad para describir e interpretar, por parte del Sistema de Tecnovigilancia, las circunstancias en las que se produjo el evento.

4. Agregue cualquier otra información que considere relevante, relacionada con el evento.

5. Para notificaciones relacionadas con productos médicos de uso profesional exclusivo se requiere firma de profesional matriculado.

6. NO REMITIR MUESTRAS DEL PRODUCTO, SIN EXCEPCIÓN. TODA MUESTRA DE CUALQUIER PRODUCTO QUE SE RECIBA SIN HABER SIDO SOLICITADA EXPLÍCITAMENTE POR ESTE ORGANISMO SERÁ DESTINADA A DESTRUCCIÓN SIN PREVIO AVISO.

Fuente: http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=ficha+de+denuncia+de+eventos+adversos

GLOSARIO GENERAL

Para consulta sobre todas las definiciones relativas a los términos utilizados para paludismo, referirse al documento "Terminología del Paludismo". Programa mundial de Paludismo, Organización Mundial de la Salud, actualización 2017. En: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258964/1/WHO-HTM-GMP-2016.6-spa.pdf

Administración masiva de medicamentos: Administración de tratamiento antimalárico a todos los grupos de edad de una población definida o a todas las personas que residen en una zona geográfica determinada (excepto a las personas en quienes el medicamento en cuestión está contraindicado), aproximadamente en el mismo momento y a menudo a intervalos repetidos.

Capacidad vectorial: Número de infecciones nuevas que la población de un vector dado provocará por caso y por día en un lugar y tiempo determinados, suponiendo que la población humana es y sigue siendo totalmente susceptible al paludismo.

Caso autóctono: Caso de contagio local sin datos que comprueben que es importado y que no está vinculado directamente a la transmisión a partir de un caso importado.

Caso importado: Caso de paludismo en que la infección se contrajo fuera de la zona donde se diagnostica.

Caso índice: Caso cuyas características epidemiológicas desencadenan una detección activa de otros casos. El término "caso índice" también se utiliza para designar el caso que originó la infección de uno o varios casos introducidos.

Caso de paludismo: Aparición de la infección palúdica en una persona en quien la presencia de parásitos del paludismo en la sangre ha sido confirmada por una prueba diagnóstica.

Nota: Un caso sospechoso de paludismo no puede considerarse un caso de paludismo hasta la confirmación parasitológica. Un caso de paludismo puede clasificarse como autóctono, inducido, introducido, importado, recaída o recrudescencia (según el origen de la infección); y como sintomático o asintomático. En los entornos de control del paludismo, un "caso" es la aparición de la infección palúdica confirmada y con manifestaciones clínicas. En los entornos donde el paludismo se está eliminando de forma activa o ya se ha eliminado, un "caso" es la aparición de toda infección palúdica confirmada, con o sin síntomas.

Caso inducido: Caso cuyo origen puede rastrearse hasta una transfusión de sangre u otra forma de inoculación parenteral del parásito, pero no a la transmisión mediante inoculación natural por mosquitos.

Nota: En las infecciones controladas de paludismo humana realizadas en el marco de las investigaciones sobre esta enfermedad, la infección parasitaria (prueba de provocación) puede originarse a partir de esporozoítos inoculados, sangre o mosquitos infectados.

Caso introducido: Caso de contagio local para el cual se dispone de datos epidemiológicos fidedignos y sólidos que lo vinculan directamente a un caso importado conocido (transmisión local de primera generación).

Caso local: Caso de contagio local mediante transmisión por mosquitos.

Nota: Los casos locales pueden ser autóctonos, introducidos, recaídas o recrudescencias.

Detección activa de casos: Se refiere a la detección de casos de paludismo que lleva a cabo el personal de salud en los niveles comunitario y doméstico, a veces en los grupos de población considerados de alto riesgo. Puede constar de tamizaje para la detección de fiebre seguido de examen parasitológico de todos los pacientes con fiebre, o bien, de examen parasitológico de la población destinataria sin tamizaje previo para la detección de fiebre.

Nota: La detección activa de casos puede emprenderse en respuesta a un caso confirmado o grupo de casos confirmados, en que un grupo poblacional que pudiera estar vinculado a tales casos se somete a tamizaje y pruebas (denominada "detección reactiva de casos"), o bien, realizarse en los

grupos de alto riesgo, al margen de los casos detectados (denominada "detección proactiva de casos").

Detección de casos: Es una de las actividades de las operaciones de vigilancia, consiste en la búsqueda de casos de paludismo en una comunidad.

Nota: La detección de casos es un proceso de tamizaje cuyo indicador es la presencia de fiebre o de características epidemiológicas como las situaciones o los grupos de alto riesgo. Para detectar la infección se utiliza una prueba diagnóstica que permite identificar las infecciones palúdicas asintomáticas.

Detección pasiva de casos: Se refiere a la detección de casos de paludismo entre los pacientes que acuden por iniciativa propia a los servicios de salud en busca de diagnóstico y tratamiento, generalmente debido a una enfermedad febril.

Eliminación del paludismo: Interrupción de la transmisión local del paludismo (es decir, la reducción a cero de la incidencia de casos autóctonos) causada por una especie de parásito concreta en una zona geográfica determinada como consecuencia de actividades deliberadas. Son necesarias medidas continuas para evitar el restablecimiento de la transmisión.

Nota: Para que un país obtenga la certificación de la eliminación del paludismo es necesario que se interrumpa la transmisión local por todos los parásitos del paludismo humana.

Erradicación del paludismo: Reducción permanente a cero de la incidencia mundial del paludismo causada por todas las especies de parásitos del paludismo humana como consecuencia de actividades deliberadas. Una vez que se logra la erradicación, las intervenciones dejan de ser necesarias.

Foco de paludismo: Zona delimitada y circunscrita situada en una zona que actual o anteriormente era palúdica y que presenta las condiciones epidemiológicas y ecológicas necesarias para la transmisión del paludismo.

Nota: Los focos se clasifican en activos, residuales no activos y eliminados.

Grupo poblacional en riesgo: Población que reside en una zona geográfica donde se han producido casos de contagio local de paludismo en los tres últimos años.

Investigación de casos: Recopilación de la información que permite clasificar un caso de paludismo según el origen de la infección, es decir, importado, autóctono, inducido, introducido, recaída o recrudescencia.

Nota: La investigación de casos puede incluir la administración de un cuestionario estandarizado a una persona que recibe un diagnóstico de infección palúdica y la realización de pruebas de detección a las personas que viven en el mismo hogar o en las zonas circundantes.

Paludismo, estado libre de: Se refiere a una zona donde no hay ninguna transmisión local en curso del paludismo transmitida por mosquitos y el riesgo de contraer la enfermedad se limita al contagio por casos introducidos.

Recaída: Caso de paludismo debido a la activación de los hipnozoítos de *P. vivax o P. ovale* contraídos previamente.

Nota: El período de latencia de las recaídas puede durar de 6 a 12 meses. La aparición de recaídas no es señal de fracaso operativo, pero debe dar lugar a una evaluación de la posibilidad de transmisión persistente.

Receptividad: Se refiere a la receptividad de un ecosistema a la transmisión del paludismo.

Nota: Un ecosistema receptivo se caracteriza por la presencia de vectores competentes, un clima propicio y una población susceptible, por ejemplo.

Recrudescencia: Reaparición de una parasitemia de formas asexuadas después de un tratamiento antimalárico, debido a la eliminación incompleta de formas eritrocíticas asexuadas con el mismo o los mismos genotipos que causaron la enfermedad original.

Nota: Recrudescencia es diferente de la reinfección con un parásito del mismo o diferente (s) genotipo (s) y de las recaídas en las infecciones debidas a P. ovale y a P. vivax.

Reintroducción del paludismo: La reintroducción del paludismo es la ocurrencia de casos introducidos (casos de transmisión local de primera generación que están epidemiológicamente vinculados a un caso importado confirmado en un país o área donde la enfermedad había sido previamente eliminada.

Nota: La reintroducción del paludismo es diferente del restablecimiento de la transmisión del paludismo (véase la definición).

Tasa de inoculación entomológica: Número de picaduras infecciosas recibidas por persona en una unidad de tiempo determinada en una población humana.

Nota: Esta tasa es el producto de la frecuencia media de picaduras a seres humanos (número de picaduras por persona, por día y por mosquitos vectores) y la tasa de esporozoítos (proporción de mosquitos vectores que son infecciosos). Cuando la tasa de transmisión es baja, cabe la posibilidad de que la tasa estimada de inoculación entomológica no sea confiable, por lo que deben tenerse en cuenta otros métodos para evaluar el riesgo de transmisión.

Transmisión residual: Persistencia de la transmisión tras lograrse una buena cobertura con intervenciones de control vectorial de gran calidad a las que los vectores locales son totalmente susceptibles.

Nota: La transmisión residual se debe tanto al comportamiento humano como al de los vectores, por ejemplo, las personas que permanecen al aire libre durante la noche o las especies de mosquitos vectores locales con hábitos que les permiten eludir las intervenciones básicas.

Transmisión, restablecimiento de la: Reanudación de la incidencia del paludismo contraída localmente debido a ciclos repetidos de infecciones transmitidas por mosquitos en una zona donde la transmisión había sido interrumpida.

Nota: Una indicación mínima del posible restablecimiento de la transmisión sería la aparición de tres o más casos autóctonos de paludismo debidos a la misma especie de parásito por año y en el mismo foco, durante tres años consecutivos.

Vulnerabilidad: Frecuencia de la entrada de personas o grupos infectados o de mosquitos anofelinos infecciosos.

Nota: También se denomina "riesgo de importación". El término se aplica asimismo a la aparición de farmacorresistencia en una zona específica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- OMS: Informe mundial sobre el paludismo 2015. En: http://www.who.int/paludismo/publications/world-paludismo-report-2015/report/es/
- OPS- APHA (American Public Health Association): El control de las enfermedades transmisibles. 19ª Edición. Washington DC, 2011. "Paludismo (paludismo)" Pags. 485-508
- OPS- APHA (American Public Health Association): El control de las enfermedades transmisibles. 19ª Edición. Washington DC, 2011. "Malaria (paludismo)" Pags. 485-508
- OPS- APHA (American Public Health Association): El control de las enfermedades transmisibles. 19ª Edición. Washington DC, 2011. "Malaria (paludismo)" Pags. 485-508
- Procedimientos para el diagnóstico de paludismo. Departamento de Parasitología del Laboratorio Dr. Carlos G. Malbran. INEI 2018. Buenos Aires, Argentina.
- Snounou, G., et al. (1993) Identification of the Four Human Malaria Parasite Species in Field Samples by the Polymerase Chain Reaction and Detection of a High Prevalence of Mixed Infections. Molecular and Biochemical Parasitology, 58, 283-292. https://doi.org/10.1016/0166-6851(93)90050-8
- Carnevale S, Velazquez JN, del Potrillo H, et al. "004. Identification ad characterization o fan interspersed repetitive DNA fragment in *Plasmodium* vivax with potential use for specific parasite detection. Exp. Parasitol. 108:81-88.
- WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition. World Health Organization 2015, pag. 36.
- WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. Third edition. World Health Organization 2015, pag. 43.
- 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
- https://medicalguidelines.msf.org/viewport/EssDr/latest/artesunato-inyectable-22283774.html#id-.ARTESUNATOinyectablevSpanish-Presentaci%C3%B3n,preparaci%C3%B3nyv%C3%ADadeadministraci%C3%B3n
- Br J Haematol. 2014 Feb; 164(4): 469–480. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. Lucio Luzzatto, and Elisa Seneca
- Eandi Eberlea S, García RN, Urtasuna C, Sciuccatia G, Díaza L, Saviettoa, et al. Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. Arch Argent Pediatr 2011; 109 (4): 354-61
- Acta Bioquím Clín Latinoam 2014; 48 (2): 169-82 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en recién nacidos en Argentina* Niels Alejandro Federico Suldrup1, Natalia Césari2, Edgardo Raúl Streitenberger1, Antonela Naretto3.
- Ministerio de Salud de la Nación. Plan de Prevención del Restablecimiento del Paludismo en Argentina. Coordinación Nacional de Control de Vectores. Informe Técnico. República Argentina. Julio, 2018.
- Objetivos de Desarrollo Sostenible: metas. Objetivos de Desarrollo Sostenible relacionados con la salud, n° 3.7. En: http://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en recién nacidos en Argentina Acta bioquímica clínica latinoamericana. vol.48 no.2 La Plata jun. 2014Niels Alejandro Federico Suldrup[1], Natalia Césari[2], Edgardo Raúl Streitenberger[1], Antonela Naretto[3]
- Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. Blood Rev 1996; 10: 45- 52. [Links]
- Beutler E, Vullami T. Hematologycal important mutations glucosa-6-phosphate dehydrogenase. Blood Cells Mols Dis 2002; 25: 93-103 [Links]
- Testing for G6PD deficiency for safe use of primaquine in radical cure of P. vivax and P. ovale, October 2016
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria en Rosario; Acta bioquím. clín. latinoam. vol.46 no.3 La Plata jul./set. 2012. Irma del Luján Acosta[1], Ángela Cristina Milani[2], Susana Mabel Pérez[3], Olga Lanza[4], Germán Detarsio[5]
- WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase defciency. *Bull. World Health Org* 1989; 67:601-611. [Links]