

Administración del Señor Lcdo. Lenin Moreno
Garcés

Presidente Constitucional de la República del
Ecuador

Martes 28 de mayo de 2019 (R. O.496, 28–mayo -2019)

Año III – Nº 496

Quito, martes 28 de mayo de 2019

SUMARIO:

Págs.

FUNCIÓN EJECUTIVA

ACUERDOS:

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y FINANZAS:

0037 A Deléguese al magíster Fabián Aníbal Carrillo Jaramillo, Viceministro de Finanzas, como Delegado Permanente del Ministerio, ante el Comité del Servicio de Contratación de Obras – SECOB

0041 Deléguese a la señora economista Eva García Fabre, para que en calidad de Embajadora de la República del Ecuador ante la República del Perú, suscriba con la Corporación Andina de Fomento (CAF), el contrato de préstamo por un monto de hasta USD 100.000.000,00, destinados al financiamiento parcial del "Programa de Saneamiento Ambiental para el Desarrollo Comunitario - PROMADEC IV

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA:

0346-2019 Apruébese y autorícese la publicación del Protocolo "Diagnóstico y tratamiento de malaria

GOBIERNOS AUTÓNOMOS

DESCENTRALIZADOS

ORDENANZAS MUNICIPALES:

- Cantón Balao: Que expide la segunda reforma a la Ordenanza que regula el cobro de tasas de los servicios que presta la Coordinación Municipal de Tránsito, Transporte Terrestre y Seguridad Vial (CMTTTSVB

M-088-RQP Cantón Santo Domingo: Que delimita el perímetro urbano del centro poblado "Nuevo Israel"

No. 0037 A

EL MINISTRO DE ECONOMÍA Y FINANZAS

Considerando:

Que la Constitución de la República del Ecuador, publicada en el Registro Oficial No. 449 de 20 de octubre de 2008, en su artículo 154 dispone que las Ministras y Ministros de Estado, además de
2 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

las atribuciones establecidas en la Ley, les corresponde ejercer la rectoría de las políticas públicas del área a su cargo y expedir los acuerdos y resoluciones administrativas que requiera su gestión;

Que el Código Orgánico de Planificación y Finanzas Públicas, publicado el 22 de octubre de 2010, en el Segundo Suplemento del Registro Oficial No. 306, en su artículo 75 dispone que, él o la Ministro (a) a cargo de las finanzas públicas, podrá delegar por escrito las facultades que estime conveniente hacerlo;

Que el Código Orgánico Administrativo en el artículo 69 dispone: "Delegación de competencias. Los órganos administrativos pueden delegar el ejercicio de sus competencias, incluida la de gestión, en: 1. Otros órganos o entidades de la misma administración pública, jerárquicamente dependientes ";

Que mediante Decreto, Ejecutivo No. 049, publicado en el Suplemento Registro Oficial 57 del 13 de agosto de 2013 se reforma el

Decreto Ejecutivo No. 731, y se crea el Servicio de Contratación de Obras, como organismo de derecho público, con personalidad jurídica, autonomía administrativa, operativa y financiera, con domicilio en la ciudad de Quito;

Que el Servicio de Contratación de Obras tiene como objetivo principal contratar las obras de infraestructura que requieran las instituciones de la Administración Pública Central e institucional, de igual manera podrá, previo requerimiento y en función de su disponibilidad, contratar las obras de infraestructura de, las demás entidades del sector público que así lo requieran;

Que el literal h) del Artículo 10.1 del Estatuto del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva prevé al Servicio como organismo público con personalidad jurídica propia, dotado de autonomía administrativa, operativa, financiera, creado para el ejercicio de la rectoría, regulación, administración, promoción, ejecución y control de actividades especializadas en materia tributarias central, de contratación pública, seguridad y contratación de obras de infraestructura y gestión inmobiliaria de la administración pública central e institucional;

Que el numeral 3 del artículo 6.1 sustituido por Disposición Reformatoria Cuarta del Decreto Ejecutivo No. 5, publicado en el Registro Oficial Suplemento 16 de 16 de junio de 2017, determina que el Servicio de Contratación de Obras tendrá un Comité, que será el espacio encargado de coordinar la política intersectorial de contratación de obras y estará integrado por: 3. El Ministro encargado de la rectoría de las finanzas públicas o su delegado permanente;

Que con Decreto Ejecutivo No. 7 de 24 de mayo de 2017, se fusionó el Ministerio de Coordinación de Política Económica con el Ministerio de Finanzas, modificándose su denominación a Ministerio de Economía y Finanzas;

Que de conformidad con el oficio No. PR-SGPR-2019-1409-O de 18 de abril de 2019, el Secretario General de la Presidencia de la República, en calidad de Presidente del Comité del Servicio de Contratación de Obras, SECOB, solicitó al Ministro de Economía y Finanzas, se remita el listado de los delegados técnico y jurídico permanente, para que actúen en la mesa técnica que tiene como objeto articular el equipo de trabajo para la coordinación de las reuniones que se requieran realizar por parte de los miembros del Comité;

Que mediante oficio No. MEF-MINFIN-2019-0143-O de 24 de abril de 2019, el señor Ministro de Economía y Finanzas comunicó al Secretario General de la Presidencia de la República, los nombres de los funcionarios que actuarán como delegados permanentes ante el Comité del Servicio de Contratación de Obras, SECOB; y;

En ejercicio de las atribuciones que le confieren los artículos 154 de la Constitución de la República del Ecuador, 75 del Código Orgánico de Planificación y Finanzas Públicas y 69 del Código Orgánico Administrativo,

Acuerda:

Art. 1.- Delegar al Magister Fabián Anibal Carrillo Jaramillo, Viceministro de Finanzas, como delegado permanente del Ministerio de Economía y Finanzas, ante el Comité del Servicio de Contratación de Obras-SECOB.

Art. 2.- El delegado queda facultado a suscribir todos los documentos, participar en las diligencias, intervenir, votar y tomar las decisiones que crea pertinentes, siempre en beneficio de los intereses del Estado, para el cabal cumplimiento de esta delegación, respondiendo directamente de los actos realizados en ejercicio de la misma.

Disposición única.- El presente Acuerdo Ministerial entrará en vigencia a partir de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.

Dado, en el Distrito Metropolitano de la ciudad de San Francisco de Quito, a 22 de abril de 2019.

f.) Econ. Richard Martínez Alvarado, Ministro de Economía y Finanzas.

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y FINANZAS.

Certifico fiel copia del documento original que reposa en la Dirección de Certificación y Documentación. - Fecha 13 de mayo de 2019.- f.) Director de Certificación y Documentación, Ministerio de Economía y Finanzas.
Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 3

No. 0041

EL MINISTRO DE ECONOMÍA Y FINANZAS

Considerando:

Que, la Constitución de la República del Ecuador, publicada en el Registro Oficial No. 449 de 20 de octubre de 2008, en su artículo 154 dispone que a las Ministras y Ministros de Estado, además de las atribuciones establecidas en la Ley, les corresponde ejercer la rectoría de las políticas públicas del área a su cargo y expedir los acuerdos y resoluciones administrativas que requiera su gestión;

Que, el Código Orgánico de Planificación y Finanzas Públicas, publicado el 22 de octubre de 2010, en el Segundo Suplemento del Registro Oficial No. 306, en su artículo 75 dispone que, el o la Ministro (a) a cargo de las finanzas públicas, podrá delegar por escrito las facultades que estime conveniente hacerlo;

Que, el Comité de Deuda y Financiamiento, mediante Acta Resolutiva Mediante Acta Resolutiva No. 008 de 5 de abril de 2019, autorizó la contratación del préstamo a suscribirse entre la República del Ecuador, por intermedio del Ministerio de Economía y Finanzas, y la Corporación Andina de Fomento CAF, por un monto de hasta USD 100.000.000,00 (cien millones de dólares de los Estados Unidos de América), para el financiamiento parcial del "Programa de Saneamiento Ambiental para el Desarrollo Comunitario-PROMADEC IV";

Que, mediante oficio Nro. MREMH-MREMH-2019-0259-OF de 12 de abril de 2019, el Ministro de Relaciones Exteriores y Movilidad Humana, Subrogante, informó al Ministro de Economía y Finanzas, que: "(...) no existe impedimento alguno para que la economista Eva García Fabre, Embajadora del Ecuador ante la República del Perú, sea delegada por la Cartera de Estado a su digno cargo para la firma del referido contrato de préstamo.

En ejercicio de las atribuciones que le confieren los artículos 154 de la Constitución de la República del Ecuador, y 75 del Código Orgánico de Planificación y Finanzas Públicas,

Acuerda:

Artículo único.- Delegar a la señora economista Eva García Fabre, para que en su calidad de Embajadora de la República del Ecuador ante la República del Perú, a nombre y en representación del Gobierno de la República del Ecuador, suscriba con la Corporación Andina de Fomento (CAF), el Contrato de Préstamo por un monto de hasta USD 100.000.000,00 (cien millones de dólares de los Estados Unidos de América), destinados al financiamiento parcial del "Programa de Saneamiento Ambiental para el Desarrollo Comunitario-PROMADEC IV"

Disposición única.- El presente Acuerdo Ministerial entrará en vigencia a partir de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.

Dado, en el Distrito Metropolitano de la ciudad de San Francisco de Quito, a 09 de mayo de 2019.

f.) Richard Martínez Alvarado, Ministro de Economía y Finanzas.

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y FINANZAS.

Certifico fiel copia del documento original que reposa en la Dirección de Certificación y Documentación.- Fecha 13 de mayo de 2019.- Director de Certificación y Documentación, Ministerio de Economía y Finanzas.

No. 0346-2019

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

Considerando:

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 3, numeral 1, ordena que es deber primordial del Estado garantizar sin discriminación alguna, el efectivo goce de los derechos establecidos en dicha Norma Suprema, en particular la salud;

Que, la citada Constitución de la República, en el artículo 32, dispone que: "La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud (...);";

Que, el artículo 361 de la Norma Suprema preceptúa que el Estado ejercerá la rectoría del Sistema Nacional de Salud a través de la Autoridad Sanitaria Nacional, quien será responsable de formular la política nacional de salud, y de normar, regular y controlar todas las actividades relacionadas con la salud;

Que, el Código Orgánico Administrativo, en el artículo 130, respecto a la competencia normativa de carácter administrativo prevé: "Las máximas autoridades administrativas tienen competencia normativa de carácter administrativo únicamente para regular los asuntos internos del órgano a su cargo, salvo los casos en los que la ley prevea esta competencia para la máxima autoridad legislativa de una administración pública. La competencia regulatoria de las actuaciones de las personas debe estar expresamente atribuida en la ley. ";

Que, la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 3, prevé que la salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones

4 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

o enfermedades. Es un derecho humano inalienable, indivisible, irrenunciable e intransigible, cuya protección y garantía es responsabilidad primordial del Estado;

Que, el artículo 4 de la Ley Orgánica de Salud dispone que la Autoridad Sanitaria Nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud, así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia de dicha Ley y que las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias;

Que, la Ley Ibídem, en el artículo 6 preceptúa entre las responsabilidades del Ministerio de Salud Pública: "(...). 3. Diseñar e implementar programas de atención integral y de calidad a las personas durante todas las etapas de la vida y de acuerdo con sus condiciones particulares; (...); (...) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud, (...)";

Que, de conformidad a lo prescrito en el artículo 9 de la Ley Orgánica de Salud, corresponde al Estado garantizar el derecho a la salud de las personas, para lo cual tiene, entre otras, las siguientes responsabilidades: "/Garantizar a la población el acceso y disponibilidad de medicamentos de calidad a bajo costo, con énfasis en medicamentos genéricos en las presentaciones adecuadas, según la edad y la dotación oportuna, sin costo para el tratamiento de (...) malaria y otras transmisibles que pongan en riesgo la salud colectiva ";

Que, la Autoridad Sanitaria Nacional elaborará las normas, protocolos y procedimientos que deben ser obligatoriamente cumplidos y utilizados para la vigilancia epidemiológica y el control de las enfermedades transmisibles, emergentes y reemergentes de notificación obligatoria, incluyendo las de transmisión sexual. Garantizará en sus servicios de salud, atención, acceso y disponibilidad de medicamentos, con énfasis en genéricos, exámenes de detección y seguimiento, para las enfermedades señaladas en el inciso precedente, lo cual también debe garantizar el sistema nacional de seguridad social, conforme lo previsto en el artículo 62 de la Ley Orgánica de Salud;

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 8 de 24 de mayo de 2017, publicado en el Segundo Suplemento del Registro Oficial No. 16 de 16 de junio de 2017, el Presidente Constitucional de la República del Ecuador nombró como Ministra de Salud Pública a la doctora María Verónica Espinosa Serrano;

Que, el Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública determina como misión de la Dirección Nacional de Normatización: "Desarrollar y definir todas las normas, manuales, protocolos, guías y otras normativas relacionadas a la gestión de la salud, a fin de que el Ministerio ejerza la rectoría sobre el Sistema Nacional de Salud, garantizando la calidad y excelencia en los servicios; y, asegurando la actualización, inclusión y socialización de la normativa entre los actores involucrados. ";

Que, el Plan de Acción para la Eliminación de la Malaria 2016-2020, emitido con fecha 07 de julio de 2016 por la Organización Mundial de la Salud / Organización Panamericana de la Salud, tiene como finalidad mantener los avances de los Estados Miembros de la Región en cuanto a la eliminación de la transmisión local de la malaria y prevenir el posible restablecimiento de la enfermedad;

Que, es necesario proporcionar a los profesionales de la salud directrices estandarizadas para el diagnóstico y tratamiento basadas en la mejor evidencia científica disponible sobre el manejo clínico de la malaria en todos los niveles de atención en salud, con el fin de contribuir a disminuir la morbilidad, prevenir las complicaciones y la mortalidad por esta enfermedad; y,

Que, mediante memorando No. MSP-VGVS-2019-0423-M de 12 de abril de 2019, el Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud remite el informe técnico y solicita la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.

En ejercicio de las atribuciones conferidas por los artículos 154, numeral 1, de la Constitución de la República y 130 del Código Orgánico Administrativo,

Acuerda:

Art. 1.- Aprobar y autorizar la publicación del Protocolo denominado "Diagnóstico y tratamiento de malaria".

Art. 2.- Disponer que el Protocolo denominado "Diagnóstico y tratamiento de malaria", sea aplicado a nivel nacional como una normativa del Ministerio de Salud Pública, con carácter obligatorio para el Sistema Nacional de Salud.

Art. 3.- Publicar el citado Protocolo en la página web del Ministerio de Salud Pública.

DISPOSICIÓN FINAL

El presente Acuerdo Ministerial entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial y de su ejecución encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud a través de la Dirección Nacional de Hospitales y de la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud; y, a la Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública a través de la Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control.

Dado en la ciudad de Quito, Distrito Metropolitano a, 29 de abril de 2019.

f.) Dra. Verónica Espinosa Serrano, Ministra de Salud Pública.

Es fiel copia del documento que consta en el archivo de la Dirección Nacional de Secretaría General al que me remito en caso necesario.- Lo certifico en Quito, a 16 de mayo de 2019.- f.) Ilegible, Secretaría General, inisterio de Salud Pública.
Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 5



Ministerio de Salud Pública: Diagnóstico y tratamiento de malaria. Protocolo. Quito: Dirección Nacional de Normalización; 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

ISBN XXXXX

- | | |
|----------------|----------------|
| 1. Protocolo | 2. Diagnóstico |
| 3. Tratamiento | 4. Malaria |

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Av. Quitumbe Ñan y Amaru Ñan
Plataforma Gubernamental de Desarrollo Social
Quito - Ecuador
Teléfono: (593)238 14400
www.salud.msp.gob.ec

Edición general: Dirección Nacional de Normalización -MSP

El presente protocolo tiene como finalidad brindar directrices claras y concisas para aquellos profesionales de la salud que se encuentran involucrados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con malaria, desde el primer nivel de atención hasta el tercer nivel; para brindar un diagnóstico y tratamiento adecuado y oportuno que contribuyan a prevenir las complicaciones, la mortalidad y lograr cortar la transmisión de esta enfermedad en el Ecuador.

Publicado en 2019
ISBN xxx x xxxxxx xxx

Los contenidos son publicados bajo Licencia de Creative Commons de "Atribution-No Comercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador", y puede reproducirse libremente citando la fuente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Como citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento de malaria. Protocolo. Quito: Dirección Nacional de Normalización; 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Impreso por:
Corrección de estilo:
Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador

Autoridades del Ministerio de Salud Pública

Dra. Verónica Espinosa, Ministra de Salud Pública

Dr. Carlos Duran, Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud

Dr. Itamar Rodríguez, Viceministro de Atención Integral en Salud

Dra. Sonia Díaz, Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública

Dra. Susana Salas, Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud

Dra. Inti Quevedo, Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública

Dr. Alfredo Olmedo, Director Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Dr. Ronald Cedeño, Director Nacional de Estrategias de Prevención y Control

Dra. Patricia Paredes, Directora Nacional de Normatización

Equipo de redacción y autores

Mgs. Jaime Angamarca, especialista de enfermedades infecciosas, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control

Dr. Franklin Bajaña, responsable de Enfermedades Metaxénicas, Coordinación Zonal 8

Dr. Jaén Cagua, responsable, Estrategia de Enfermedades Metaxénicas y Zoonóticas, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control

Dr. Luis Castro, responsable, Control Vectorial del distrito 09D07, Coordinación Zonal 8

Dra. Silvia Cruz, consultora externa, Organización Panamericana de la Salud

Dr. César Díaz, consultor nacional, Organización Panamericana de la Salud

Dra. Adriana Echeverría, responsable, Vigilancia Epidemiológica, Proyecto Binacional Ecuador-Perú, CARE Ecuador

Mgs. Marcela Mendoza, consultora externa, Organización Panamericana de la Salud

Mgs. Mauricio Muñoz, especialista zonal, Estrategias de Prevención y Control, Coordinación Zonal 1
6 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

Dr. Alfredo Olmedo, especialista, Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Sra. Rosa Quintero, responsable, laboratorio intermedio, Coordinación Zonal 1

Dr. Julio Rivera, especialista, Enfermedades Infecciosas, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control

Q.F. Daniela Salazar, especialista, Enfermedades Infecciosas, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control

Dr. Silvio Silva, especialista zonal, Vigilancia Epidemiológica, Dirección Zonal de Vigilancia de la Salud Pública

Mgs. Fernanda Sislerma, especialista, Enfermedades Infecciosas, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control

Dra. Juliana Solorzano, especialista, Grupos de Atención Prioritario, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control

Dr. Wilfrido Torres, responsable, Control Vectorial, Coordinación Zonal 8

Equipo de colaboradores

Dr. Roberto Montoya, asesor, Enfermedades Infecciosas, Organización Panamericana de la Salud

Equipo de revisión y validación

Lic. Marcia Albino, enfermera, Centro de Salud El Edén, Coordinación Zonal 2

Dr. Manuel Amat, responsable, Gestión Interna de Estrategias de Prevención y Control, Coordinación Zonal 5

Dr. Alfredo Amores, director zonal, Vigilancia de la Salud, Coordinación Zonal 2

Dr. Juan Aragón, infectólogo, Hospital Fuerzas Armadas N°1, Quito

Dr. David Armas Ruiz, médico, Quito

Dra. Zulay Armas, especialista, Mejoramiento Continuo de la Calidad, Dirección Nacional de Calidad de los Servicios de Salud

Mgs. Anabel Burbano, magíster en Salud Pública, Quito

Dra. Lorena Calderón, especialista zonal, Calidad de los Servicios, Coordinación Zonal 4

Dra. Gabriela Cantillo, médica patóloga, Hospital José María Velasco Ibarra, Tena

Dra. Paulina Castillo, gineco-obstetra, Hospital Gineco-obstétrico Luz Elena Arismendi, Quito

Dra. Angélica Chalán, especialista zonal, Vigilancia Epidemiológica, Coordinación Zonal 3

Dr. Robin Chávez, director zonal, Provisión de Servicios de Salud, Coordinación Zonal 2

Dr. Carlos Chiluisa, responsable zonal, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-Tena

Lic. Mariana Cruz, especialista zonal, Estrategias de Prevención y Control, Coordinación Zonal 7

Dr. Alejandro Díaz, especialista, Organización e Implementación de Políticas y Normativas, Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud

Dra. Diana Echeverría, analista, Dirección Distrital, Vigilancia Epidemiológica, Coordinación Zonal 2

Md. Margoth Garcés, médico general, Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez Román

Md. Karina Giler, analista, Viceministerio Nacional de Gobernanza y Vigilancia de la Salud

Lic. Jessica Granados, especialista distrital, Vigilancia Epidemiológica, Distrito 17D01, Coordinación Zonal 9

Mgs. Ismael Herrera, magíster, Centro de Salud El Cambio, Coordinación Zonal 7

Dr. Napoleón Holguín, especialista distrital, Vigilancia Epidemiológica, Distrito 14D06, Coordinación Zonal 6

Dra. Julia Jumbo, analista, Dirección Nacional de Medicamentos e Insumos Médicos

Dr. Carlos López, ginecólogo, Hospital Ginecológico Luz Elena Arismendi, Quito

Dra. Isabele Llaguno, especialista,, Dirección Nacional de Normatización

Dr. Eduardo Males, internista, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito

Lic. Carolina Meneses, líder de pediatría, Hospital Ginecológico Luz Elena Arismendi, Quito

Dr. Hugo Miño, director zonal, Vigilancia Epidemiológica, Coordinación Zonal 5

Dr. Hugo Miranda, intensivista, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

Dra. Jeaneth Morales, emergencióloga, Hospital Fuerzas Armadas N° 1, Quito

Dr. Pedro Morales, especialista zonal, Calidad de los Servicios, Coordinación Zonal 3

Dra. Myriam Muela, analista, Dirección Nacional de Estadística y Análisis de la Información de Salud

Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 7

Md. Raif Nasre, especialista, Dirección Nacional de Normatización

Tec. Milvio Noteno, técnico, Atención Primaria en Salud, Centro de Salud El Edén, Coordinación Zonal 2

Dr. Pablo Olivo, internista, Hospital Policía Nacional Quito

Dra. Mónica Paladines, especialista zonal, Calidad de los Servicios, Coordinación Zonal 9

Md. Héctor Pastrano, médico, Distrito 17D01, Coordinación Zonal 9

Dra. María Quines, infectóloga, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito

Dra. Verónica Quizhpe, médico, Hospital Pablo Arturo Suárez

MPh. Ximena Raza, magister en Salud Pública, coordinadora interna, Dirección Nacional de Normatización

Dr. Washington Rueda, analista, Dirección Zonal Estrategias de Prevención y Control, Coordinación Zonal 9

Dr. Esteban Salazar, responsable, Vigilancia de la Salud Pública, Coordinación Zonal 9

Dra. Grace Salazar, intectóloga, Hospital Pablo Arturo Suarez, Quito

Dr. Jorge Sánchez, infectólogo, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito

Sr. Gonzalo Shiguango, supervisor SNEM distrito 22D02, Coordinación Zonal 2

Dr. Julio Valencia, especialista, Estrategias de Prevención y Control, Coordinación Zonal 1

Mgs. Mauricio Vallejo, especialista, Mejora Continua de la Red de Epidemiología, Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Tec. Graciela Vasco, técnico, Atención Primaria en Salud, Distrito 17D01, Coordinación Zonal 9

Blga. Claudia Vera, asistente de investigación, Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Contenido

1. Presentación
2. Resumen de las directrices sobre diagnóstico y tratamiento de malaria
3. Método de registro
4. Introducción
5. Antecedentes y justificación
6. Objetivos
 - 6.1. Objetivo general
 - 6.2. Objetivos específicos
7. Alcance
8. Glosario de términos
9. Aspectos metodológicos
10. Desarrollo
 - 10.1. Etiología
 - 10.2. Ciclo de vida del Plasmodium spp.
 - 10.3. Mecanismo de transmisión
 - 10.4. Manifestaciones clínicas
 - 10.5. Diagnóstico de malaria
 - 10.6. Notificación de casos
 - 10.7. Tratamiento de la malaria
 - 10.7.1. Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*.
 - 10.7.2. Tratamiento de malaria no complicada causada por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*
 - 10.8. Malaria complicada o grave
 - 10.9. Criterios de internación
 - 10.10. Criterios de referencia y contrarreferencia de los pacientes con malaria
 - 10.11. Viajeros no inmunes
 - 10.12. Fármaco vigilancia
 - 10.13. Seguimiento de casos
 - 10.14. Programa de implementación
 - 10.15. Indicadores

11. Símbolos y abreviaturas
12. Referencias
13. Anexos

1. Presentación

En los países amazónicos la malaria continúa siendo un reto en salud pública por encontrarse en diferentes escenarios epidemiológicos que ocasionan que su eliminación sea un reto; el riesgo de reintroducción y restablecimiento de la transmisión de la enfermedad en los lugares receptivos debe ser abordado posterior a la eliminación de los focos activos.

La lucha contra la malaria requiere un abordaje integral de la enfermedad constituyéndose en la estrategia técnica mundial del 2016 al 2030 para asegurar el acceso universal a la prevención, al diagnóstico y tratamiento de la malaria. Por lo tanto, un diagnóstico temprano y el inicio oportuno del tratamiento tienen mucha importancia en la lucha contra esta enfermedad.

En este contexto el Ministerio de Salud Pública provee un protocolo basado en evidencia y lineamientos internacionales que orienta la atención integral del paciente con malaria, donde se reúnen las directrices de diagnóstico, manejo clínico y tratamiento, para garantizar la calidad de la atención, racionalizar el uso de los recursos, disminuir la variabilidad de la práctica clínica, mejorar la salud y la calidad de vida de las personas que sufren esta enfermedad en el Ecuador.

Dra. Verónica Espinosa Serrano

Ministra de Salud Pública

8 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

2. Resumen de las directrices sobre diagnóstico y tratamiento de malaria

Diagnóstico de malaria
La confirmación de un caso de malaria se realiza con una prueba de diagnóstico parasitológica que puede ser la microscopía (gota gruesa/extendido) o una prueba de diagnóstico rápido (PDR).(1)
Tanto la microscopía como las PDR deben estar apoyadas por un programa de control de calidad.(2)
Tratamiento de malaria no complicada por P. falciparum
Se recomienda tratar a todos los pacientes con malaria por Plasmodium falciparum sin complicaciones, con terapia combinada basada en artemisinina (TCA): arteméter más lumefantrina por 3 días.(3)
En el Ecuador para reducir la transmisión de la enfermedad se recomienda dar una dosis única de primaquina (0,75 mg/kg de peso corporal (pc)) el primer día de tratamiento con TCA a pacientes con malaria por P. falciparum (excepto mujeres embarazadas, niños < 6 meses o < 5 Kg y las mujeres amamantando bebés < 6 meses de edad). No se requiere prueba de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).(3,4)
Cuando no se conoce con certeza la especie causante de la malaria, se recomienda tratar como malaria no complicada por P. falciparum. (1)
Tratamiento de malaria no complicada por P. falciparum en grupos especiales de riesgo
Se recomienda tratar a mujeres embarazadas con malaria no complicada por P. falciparum de todas las edades gestacionales con la terapia combinada basada en artemisinina (TCA) compuesta por arteméter más lumefantrina por 3 días.(5)
Si se evidencia fracaso terapéutico por arteméter más lumefantrina en mujeres gestantes como primera línea, el tratamiento de segunda línea es quinina más clindamicina. (3)
En Ecuador se recomienda tratar a niños que pesen < 5 kg infectados con malaria no complicada por Plasmodium falciparum con la terapia combinada basada en artemisinina (TCA) compuesta por arteméter más lumefantrina por 3 días.(1)

<p>Se recomienda que personas con hiperparasitemia por <i>P. falciparum</i> sean ingresadas o referidas a un establecimiento que cuente con internación, para suministrar arteméter más lumefantrina. Este tipo de pacientes tienen mayor riesgo de fracaso del tratamiento, malaria grave y muerte. (1)</p>
<p>Tratamiento de malaria no complicada por <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i> y <i>P. malariae</i></p>
<p>En Ecuador se recomienda tratar a adultos y niños con malaria no complicada por <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i> o <i>P. malariae</i> con cloroquina.(1,3,6)</p>
<p>En áreas con infecciones resistentes a la cloroquina, se recomienda tratar con arteméter más lumefantrina en los casos de malaria no complicada por <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i> o <i>P. malariae</i> .(1,7)</p>
<p>Prevención de recaídas de malaria por <i>P. vivax</i></p>
<p>El estado de G6PD de pacientes debe usarse para guiar la administración de primaquina para prevenir las recaídas. (1)</p>
<p>En Ecuador, para evitar las recaídas por <i>P. vivax</i> en niños y en adultos dar 0,5 mg/kg pe día durante 7 días en todos los escenarios de transmisión(2), excepto mujeres embarazadas, niños < 6 meses de edad o mujeres en lactancia materna de niños < 6 meses y personas con deficiencia de G6PD.(1,8)</p>
<p>En personas con deficiencia de G6PD, considerar la prevención de la recaída suministrando primaquina a 0,75 mg/kg pe una vez por semana durante 8 semanas, con estrecha supervisión médica por posible hemólisis inducida por primaquina.(1)</p>
<p>Cuando se desconoce el estado de G6PD y no hay disponibilidad de pruebas de G6PD, la decisión de prescribir primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios de añadir primaquina al esquema de tratamiento.(1)</p>
<p>Mujeres embarazadas y en lactancia con malaria por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>.</p>
<p>En mujeres embarazadas o en periodo de lactancia con malaria por <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>, el tratamiento debe ser con cloroquina por tres días, para luego dar quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que se complete el embarazo y la lactancia, entonces, tratar con tratamiento completo con cloroquina y primaquina para prevenir futuras recaídas.(1,8)</p>
<p>Tratamiento de malaria grave</p>
<p>Se recomienda tratar a los adultos y niños con malaria grave (incluyendo mujeres embarazadas en todos los trimestres y las mujeres en periodo de lactancia) con artesunato intravenoso o intramuscular durante al menos 24 h y máximo 7 días, hasta que el paciente tolere la medicación vía oral. Se trata por vía oral con arteméter más lumefantrina por 3 días completos y se administra primaquina según la especie parasitaria y de acuerdo con la condición clínica del paciente (función hepática). La primaquina no se debe administrar en menores de 5 kg, menores de 6 meses, mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, personas con deficiencia de G6PD y pacientes con disfunción hepática.(1,9)</p>
<p>Se recomienda tratar a los niños < 20 kg de peso con una dosis mayor de artesunato (3 mg/kg pe por dosis) para asegurar la exposición equivalente al medicamento que los niños y adultos (2,4 mg/kg pe por dosis).(10,11) Para administrar primaquina es necesario considerar la función hepática y el grado de hemólisis.</p>

<p>Cuando no hay disponibilidad de artesunato, se usa arteméter a una dosis de 3,2 mg/kg al ingreso, después de 4 horas administrar 1,6 mg/kg día (fase de impregnación en las primeras 24 horas); este medicamento se puede suministrar por un máximo de 5 días o hasta que el paciente tolere la vía oral.</p>
<p>El arteméter se usa de preferencia a la quinina parenteral para el tratamiento de niños y adultos con paludismo grave. De no tener disponibilidad de arteméter se utiliza</p>

Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 9

<p>quinina parenteral a una dosis de carga: 20 mg/kg pe y dosis de mantenimiento 10 mg/kg pe a intervalos de 8 h a partir de la primera dosis y máximo por tres días o hasta que el paciente tolere la vía oral. Se trata por vía oral con arteméter más lumefantrina por 3 días completos y se administra primaquina según la especie parasitaria y de acuerdo con la condición clínica del paciente (función hepática).</p>
<p>La primaquina no se debe administrar en menores de 5 kg, menores de 6 meses, mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, personas con deficiencia de G6PD y pacientes con disfunción hepática.</p>
<p>Tratamiento de casos con sospecha de malaria grave previo a referencia a un nivel de mayor complejidad</p>
<p>Se recomienda aplicar a niños y adultos una sola dosis de artesunato a 2,4 mg/kg intramuscular, en los lugares que estén limitados para el tratamiento de la malaria grave, previo a referir a una instalación adecuada para continuar el tratamiento. Si no se dispone de artesunato, se puede usar arteméter IM a una dosis 3,2 mg/kg al ingreso, luego 1,6 mg/Kg día o quinina IM a 20 mg/kg (dividido en 10 mg/kg).(1,12)</p>

3. Métodos de registro

Según la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), los siguientes son los códigos alfanuméricos que se aplican a malaria en el presente protocolo (13):

Malaria (B50-B54)

- B50** Paludismo [malaria] debido a Plasmodium falciparum
Incluye: infecciones mixtas de Plasmodium falciparum con cualquier otra especie de Plasmodium
- B50.0 Paludismo debido & Plasmodium falciparum con complicaciones cerebrales Malaria cerebral sine alter indicatio o sin otra indicación (SAI)
- B50.8 Otro paludismo grave y complicado debido a Plasmodium falciparum
Paludismo debido a Plasmodium falciparum grave o complicado SAI
- B50.9 Paludismo debido a Plasmodium falciparum, sin otra especificación
- B51** Paludismo [malaria] debido a Plasmodium vivax
Incluye: infecciones mixtas debidas a Plasmodium vivax con otras especies de Plasmodium excepto Plasmodium falciparum
Excluye: cuando es mixto con Plasmodium falciparum (B50.)
- B51.0 Paludismo debido a Plasmodium vivax con ruptura esplénica
- B51.8 Paludismo debido a Plasmodium vivax con otras complicaciones
- B51.9 Paludismo debido a Plasmodium vivax sin complicaciones
Malaria debida a Plasmodium vivax SAI

B54 Paludismo [malaria] no especificado Paludismo diagnosticado clínicamente sin confirmación parasitológica Malaria SAI.

4. Introducción

La malaria o paludismo se encuentra incluida en las enfermedades infecciosas desatendidas declaradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se considera que esta enfermedad afecta a más de mil millones de personas en el mundo, especialmente a los más vulnerables. La ocurrencia de estas enfermedades está estrechamente vinculadas con las malas condiciones de saneamiento y vivienda, así como la marginalidad social y cultural; y a su vez, las consecuencias en la salud de los afectados impedirán aportar en forma productiva a sus comunidades. Es por esto que, para lograr la equidad y combatir la pobreza, es necesario ganarle la batalla a las enfermedades infecciosas desatendidas. (14)

La lucha global contra la malaria ha tenido diferentes etapas desde un programa global de erradicación de malaria, pasando por la estrategia de control de la enfermedad donde se introdujeron herramientas muy importantes para impactar esta enfermedad a nivel mundial. Las herramientas introducidas fueron el uso de mosquiteros tratados con insecticida de larga duración (MTILD), pruebas de diagnóstico rápido (PDR) y terapia combinada basada en la artemisinina (TCA) ocasionando un descenso del 37% de la incidencia entre los años 2000 a 2015, mientras que la mortalidad tuvo un descenso del 60%. (14)

Es así, que el impacto de la enfermedad a nivel mundial permitió introducir la estrategia de eliminación de malaria. De acuerdo con los análisis de la OMS se ha identificado al Ecuador como uno de los 21 países que tiene potencial para alcanzar la eliminación de esta patología. El análisis se basó en tres aspectos, el primero, en el número total de casos autóctonos de malaria reportados del año 2000 al 2015. El segundo, en los objetivos manifiestos frente a la malaria por los países afectados y el tercero, en las opiniones de expertos de la OMS. (14)

En este contexto y considerando que la estrategia técnica mundial contra la malaria del 2016 al 2030 es lograr el acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la malaria, (15) el MSP elabora este protocolo que brinde directrices estandarizadas para eliminación de esta patología en todos los grupos etarios del Ecuador.

5. Antecedentes y justificación

La malaria o paludismo es una enfermedad prevenible y tratable que continúa siendo un problema de salud pública por el número de casos y mortalidad que se presenta en países endémicos. La OMS para el año 2017 reportó 219 millones de casos de malaria, de los cuales el 92% de casos se presentaron en la Región de África y para este mismo año, las muertes informadas fueron más de 435 000, de las cuales el 93% se presentó en la misma región. (16) Para ese mismo año, en las Américas se presentaron 975 700 casos de malaria y 625 muertes por esta enfermedad. (16)

10 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

La casuística de la enfermedad en el Ecuador fue descendiente desde el año 2003 hasta el año 2014, año en el que se reportaron 242 casos; (17) tendencia que cambia a partir de esta fecha reportándose 1701 casos para el año 2018. (18)

Después del cierre del Servicio Nacional de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores Artrópodos-SNEM como se estableció en el Acuerdo Ministerial 5108 de 2014 y consecuentemente el cese de actividades en el año 2015, (19) el MSP asumió la estrategia de prevención y control de la malaria y en este proceso se ha fijado la meta de eliminar esta patología para el año 2023.

Por lo tanto y debido a que el país no cuenta con un protocolo que oriente la atención integral del paciente con malaria, es necesario contar con un documento que reúna las directrices de manejo clínico y tratamiento de la malaria, con una base firme en evidencias y lineamientos internacionales que garantice la calidad de la atención, racionalizar el uso de los recursos, disminuir la variabilidad de la práctica clínica, y mejorar la salud de los pacientes que sufren de malaria en el territorio ecuatoriano.

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Proporcionar a los profesionales de la salud directrices estandarizadas para el diagnóstico y tratamiento basadas en la mejor evidencia científica disponible sobre el manejo clínico de la malaria en todos los niveles de atención de salud, con el fin de contribuir a disminuir la morbilidad, prevenir las complicaciones y la mortalidad por esta enfermedad.

6.2. Objetivos específicos

- Estandarizar conductas sobre el diagnóstico y tratamiento de la malaria, con el fin de garantizar una atención integral, oportuna y de calidad a los usuarios de los establecimientos del Sistema Nacional de Salud.
- Establecer esquemas de tratamiento para todos los casos confirmados de malaria para lograr la cura radical del paciente, previniendo la transmisión de la enfermedad y la farmacorresistencia.

7. Alcance

Este protocolo es de cumplimiento obligatorio en todos los establecimientos del Sistema Nacional de Salud.

El enfoque diagnóstico del presente protocolo es clínico, por lo tanto, se excluyen los contenidos específicos de diagnóstico por laboratorio.

8. Glosario de términos

Combinación de dosis fija: cuando dos fármacos antipalúdicos son formulados juntos en la misma forma farmacéutica del medicamento sea esta tableta, cápsula, polvo, suspensión o granular.(1)

Cura radical: es la eliminación tanto de los estadios sanguíneos parasitarios como de los hipnozoitos, con la consecuente prevención de las recaídas (en infecciones causadas por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*). (1)

Curación: eliminación de los parásitos de la malaria de la sangre a causa del tratamiento etiológico de esta enfermedad. (1)

Eliminación de la malaria: interrupción local de la transmisión de una especie parasitaria que produce la malaria en un área geográfica definida como resultado de intervenciones programáticas. Es necesario mantener las medidas de intervención de manera continua para prevenir el restablecimiento de la transmisión. Sin embargo, para la certificación de la eliminación en un país se requiere la interrupción de la transmisión de todas las especies parasitarias que producen malaria.(20)

Inmunidad: Estado de resistencia natural o adquirida que poseen algunos organismos frente a una determinada enfermedad o al ataque de un agente infeccioso o tóxico.

Presión selectiva: cuando se aplica al *Plasmodium spp.* una presión externa que determina la supervivencia selectiva. Por lo tanto, es la supervivencia del parásito ante la exposición de los antimaláricos a los que presenta resistencia permitiendo la selección de una población de parásitos resistentes a estos medicamentos. La presión selectiva será mayor cuanto mayor sea la proporción de parásitos expuestos a concentraciones insuficientes de un antimalárico que permita la proliferación de parásitos. (20,21)

Recaída: es la reactivación de los hipnozoitos con su consecuente desarrollo a esquizonte tisular en malaria por *P. vivax* o *P. ovale*; en el paciente se presenta reaparición de síntomas y de parasitemia asexual. Generalmente, ocurre después del primer mes y hasta los seis meses después de ser tratado el episodio anterior de malaria, pudiendo suceder años después.(1)

Recrudescencia: es la reaparición de síntomas y parasitemia asexual dentro de los 30 días después del tratamiento antimalárico, que comprende el mismo genotipo que causó la enfermedad inicial. Es resultado de una eliminación incompleta de las formas asexuales por tratamientos inefectivos y puede suceder en cualquier especie parasitaria. Son posibles causas: falta de adherencia al tratamiento, problemas de absorción al medicamento, error de dosificación, medicamento de mala calidad, trastornos metabólicos, disfunción hepática y resistencia del parásito al medicamento. Puede ser diferenciada de la reinfección por biología molecular.(1)

Recurrencia: hace referencia a la reaparición de síntomas y parasitemia asexual ocasionado por una recaída, una recrudescencia o una reinfección.(1)

Reinfección: reaparición de síntomas y parasitemia ocasionada por una nueva picadura de la hembra anofelina infectada con otro genotipo de *Plasmodium spp.*, ocasionando un nuevo episodio de malaria.(20)

9. Aspectos metodológicos

El presente protocolo fue elaborado mediante un proceso de adaptación de la Guidelines for the treatment of malaria de la OMS,(1) documento de referencia a nivel mundial que cuenta con la evaluación rigurosa de la evidencia que Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 11

soporta las recomendaciones expuestas en su contenido. Adicionalmente, el MSP cuenta con un convenio con la Organización Panamericana de la Salud para la adquisición de medicamentos antimaláricos, entre otros, a través del fondo estratégico.(22)

10. Desarrollo

10.1. Etiología

La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria, febril, aguda, transmitida por el mosquito *Anopheles spp.*; las infecciones por los cuatro agentes patógenos del paludismo humano *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium ovale* pueden presentar síntomas muy parecidos, predominando en el Ecuador las dos primeras especies.(3)

Por otra parte, se han reportado casos de zoonosis ocasionados por *Plasmodium spp.* de primates no humanos, como es el caso de *Plasmodium knowlesi* y *Plasmodium cynomolgi* que son especies del Sureste de Asia y su reservorio natural son los macacos. Adicionalmente, *Plasmodium simium* y *Plasmodium brasilianum* son especies parasitarias de monos de Sudamérica, el primero se ha reportado en focos específicos en el Bosque del Atlántico en el estado de Rio de Janeiro y el segundo, en la amazonia venezolana.(23-26)

La especie que principalmente ocasiona malaria grave en el mundo es *P. falciparum*, sin embargo, también se han visto implicados como agentes causales el *P. vivax* y *P. knowlesi*. (27) Aunque la malaria por *P. vivax* es considerada benigna, con una tasa de letalidad baja, puede causar una enfermedad febril debilitante con anemia progresiva y ocasionalmente puede causar una enfermedad grave, como la malaria por *Plasmodium falciparum*.

10.2. Ciclo de vida del *Plasmodium spp.*

El periodo de incubación es variable dependiendo de la especie parasitaria: 7 a 14 días en *P. falciparum* y de 8 a 18 días en *P. vivax* y *P. ovale*, y de 7 a 30 días para *P. malariae*. (28) Por transfusión de sangre y/o por trasplante de órganos el periodo de incubación puede ser más corto y depende del número de parásitos inoculados, pero se han registrado casos en los que puede llegar hasta dos meses.(3)

El ciclo de vida del parásito de la malaria implica dos huéspedes:

10.2.1 Ciclo en el humano (huésped intermediario). Ciclo asexual

Esquizogonia tisular

Cuando una hembra del mosquito *Anopheles* infectada con cualquiera de las especies parasitarias que produce la malaria en el humano (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* o *P. ovale*), se alimenta de sangre, inocula los esporozoítos en el huésped humano. Los esporozoítos infectan las células hepáticas y maduran hasta convertirse en esquizontes tisulares, que se rompen y liberan merozoítos, esta fase se denomina esquizogonia tisular o hepática o exo-eritrocítica. Sin embargo, algunos de estos esporozoítos originan hipnozoítos en *P. vivax* y *P. ovale* que es un estadio latente y pueden persistir en el hígado y causar recaídas al reactivarse y seguir su desarrollo a esquizonte semanas o incluso años más tarde.(29,30)

Esquizogonia eritrocítica

Después de la esquizogonia tisular, los merozoítos invaden los glóbulos rojos y se multiplican asexualmente dando lugar a la esquizogonia eritrocitaria. Los merozoítos al interior de los glóbulos rojos, adquieren forma esférica dando lugar al trofozoíto en etapa de anillo que pasan a trofozoíto maduro y posteriormente a esquizontes, para liberar merozoítos. Algunos merozoítos están programados genéticamente para generar estadios sexuales en sangre periférica (gametocitos). Las formas asexuadas (trofozoítos y esquizontes) son responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.(29,31)

En las infecciones de malaria por *P. falciparum* los gametocitos toman entre 7 a 10 días para alcanzar su desarrollo permaneciendo la mayor parte de este tiempo secuestrado en la microvasculatura, de manera particular, en médula ósea y bazo. Los gametocitos maduros de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* tienen una vida promedio corta.

10.2.2 Ciclo en el vector (huésped definitivo). Ciclo sexual

Esporogonia

En el huésped definitivo, el vector (hembra de determinadas especies de mosquitos *Anopheles* spp.), al alimentarse de sangre con gametocitos de una persona con malaria, da origen al ciclo esporogónico. El microgametocito (masculino) y macrogametocito (femenino) al llegar al estómago del vector se maduran; es así, que el microgametocito se exflagela formando 6 a 8 gametos masculinos alargados y móviles que fecundan el macrogametocito originando el cigoto. En pocas horas el cigoto se convierte en ooquinetto, que es una forma móvil que penetra a la pared del estómago del mosquito y se transforma en ooquistes. Este último multiplica su núcleo repetidas veces (durante 6 a 12 días) para la formación y liberación de los esporozoítos que migran hacia las glándulas salivales del mosquito. La inoculación de esporozoítos en un nuevo anfitrión humano perpetúa el ciclo del *Plasmodium* spp.(29,32)

10.3. Mecanismos de transmisión

La malaria se transmite al humano:

- A través de la picadura de 30 a 50 especies de mosquitos hembras pertenecientes al género *Anopheles*, que estén infectadas con una o más especies de parásitos causantes de malaria en humanos. El número de mosquitos depende en gran medida de la intensidad de las lluvias, temperatura y humedad. Las condiciones más adecuadas para la transmisión y desarrollo del mosquito de la malaria son: la temperatura del aire de 17 a 33 °C y la humedad relativa media superior al 60%. (29)
- Por transmisión congénita, que resulta del paso de glóbulos rojos infectados por parásitos de la madre al recién nacido en el útero o durante el parto.(33)

12 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

- A través de transfusiones sanguíneas.(34,35)
- Accidentes de laboratorio.(36)

10.4. Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la infección son inespecíficos y similares a los de una enfermedad viral sistémica menor. Clásicamente el cuadro clínico es descrito por la presencia de una triada de síntomas que consta de escalofrío, fiebre y sudoración que tienen periodicidad en su aparición. Este paroxismo puede estar acompañado de cefalea, cansancio, fatiga, malestar abdominal, mialgias, dolores articulares, anorexia, vómitos y malestar general. En niños pequeños, la malaria puede también presentarse con letargia, falta de apetito y tos. Cuando no hay disfunción de uno o más órganos vitales, se espera una recuperación rápida y completa, siempre que se administre tratamiento antipalúdico de manera rápida y eficaz.(1,29)

La sintomatología depende de diferentes factores como la especie o cepa parasitaria, factores del paciente como la edad, genética, estado inmunitario, estado nutricional, coinfecciones, entre otros. Dependiendo de la especie de *Plasmodium* spp., el tiempo de aparición del pico febril varía. En el caso de *P. vivax* y *P. ovale* el período es cada 3 días, por lo que es llamada fiebre terciana; para el caso de *P. malariae* su aparición es cada 4 días, denominándose fiebre cuartana, en *P. falciparum* el curso de la fiebre es generalmente irregular y caótico.(29)

Los síntomas de la enfermedad son el resultado de la destrucción de eritrocitos que conduce a la hemoglobinuria, hepatitis y anemia hemolítica. La malaria puede presentar complicaciones graves como: ruptura de bazo, anemia severa, insuficiencia renal, hipoglicemia, dificultad respiratoria aguda, fibrosis endocárdica y manifestaciones neurológicas. La hiperparasitemia es de interés porque está asociada a malaria grave.(29)

En el caso de infección por *P. ovale* y *P. vivax* se pueden presentar recaídas de la enfermedad después de semanas, meses o años, debido a la presencia de hipnozoítos. La malaria ocasionada por *P. ovale*, *P. vivax* y *P. malariae* presenta un curso clínico más leve que la causada por *P. falciparum*; siendo este el responsable de la mayoría de casos de malaria grave o complicada con compromiso y deterioro de uno o más órganos.(29) Las manifestaciones reportadas de la malaria grave por *P. vivax* incluyen trombocitopenia,

anemia severa, edema pulmonar agudo y, menos comúnmente, malaria cerebral, pancitopenia, ictericia, ruptura esplénica, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda y choque.

En casos de malaria grave, la evaluación clínica debe ser rápida, prestando especial atención al estado general, nivel de consciencia, estabilidad hemodinámica y temperatura. Incluir un registro de la puntuación del coma, se recomienda la escala de coma de Glasgow para los adultos y la simple modificación de Blantyre para los niños, ver anexo 1 .(1,37) Realizar fondo de ojo, la presencia de palidez retiniana, alteraciones vasculares o hemorragias ayudan a establecer el diagnóstico, si hay papiledema, está contraindicada la punción lumbar.(1,37)

Es importante diferenciar que la alteración de la consciencia, distress respiratorio, convulsiones y opistótonos son

más frecuentes en los niños; mientras que, la ictericia es más frecuente en los adultos. Igualmente, los hallazgos de laboratorio difieren, en los niños es más frecuentes la anemia, la hipoglicemia, la acidosis, la hiperlactasemia, la hiperparasitemia; mientras que en adultos son más comunes las alteraciones renales.

Las complicaciones de la malaria en el embarazo están relacionadas con anemia en la madre y recién nacidos con bajo peso. En áreas de baja transmisión debido a la baja inmunidad adquirida, hay aumento del riesgo de malaria grave, lo que puede ocasionar aborto espontáneo y muerte fetal. Mientras que, en áreas de alta transmisión, gracias a la inmunidad adquirida, a pesar de los efectos adversos de *P. falciparum* sobre el crecimiento fetal, generalmente la malaria se presenta asintomática en la mujer embarazada y es posible que se asocie con síntomas leves no específicos. (27)

En pacientes que han tenido varios episodios de malaria, usualmente, la sintomatología es menos clara debido a que los signos y síntomas son inespecíficos. Este tipo de pacientes tienden a controlar la sintomatología por la inmunidad parcial adquirida.(38)

10.5. Diagnóstico de malaria

La caracterización de caso de malaria para el SIVE-ALERTA requiere contar con criterios clínico-epidemiológicos y de laboratorio para la confirmación del mismo, los cuales se detallan a continuación.

10.5.1. Diagnóstico clínico-epidemiológico

Para tener este diagnóstico bastará con un criterio clínico y uno epidemiológico de los siguientes:

Criterios clínicos:(28)

- Historia de episodio malárico en el último mes.
- Fiebre actual o reciente (menos de una semana).
- Paroxismos de escalofríos intensos, fiebre y sudoración profusa.
- Cefalea, síntomas gastrointestinales, mialgias, artralgias, náuseas, vómito.
- Anemia.
- Esplenomegalia.
- Evidencia de manifestaciones severas y complicaciones de malaria por *P. falciparum* (ver apartado 10.5.4).

Criterios epidemiológicos:(28)

- 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 malaria.
- Antecedentes de hospitalización en zona endémica para malaria y transfusión sanguínea.
- Antecedentes de haber recibido medicación antimalárica en las últimas cuatro semanas.

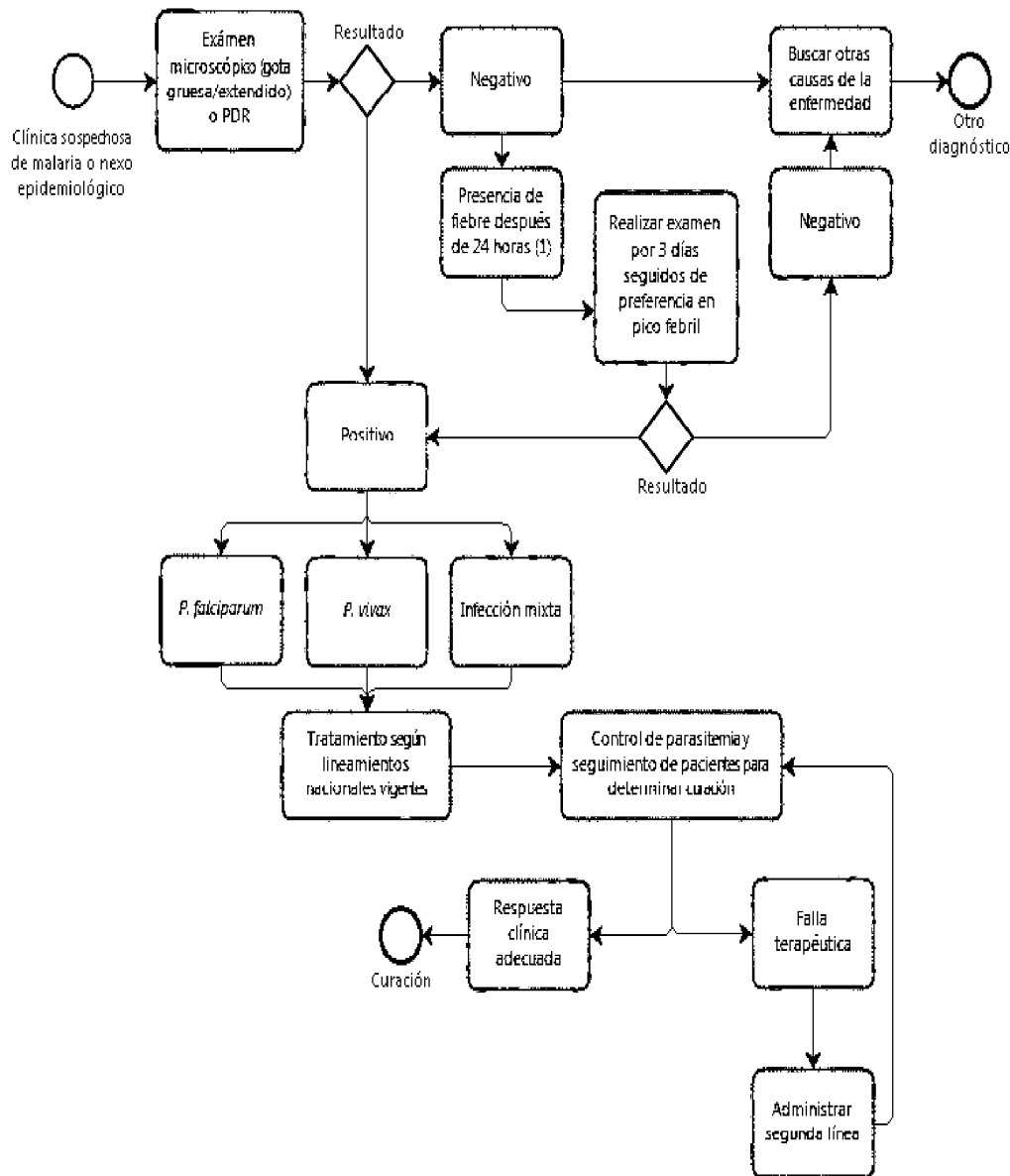
10.5.2. Diagnóstico por laboratorio

Todo caso de malaria debe ser confirmado por el laboratorio a través del diagnóstico parasitológico
Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 13

utilizando la microscopía para la visualización del parásito o las Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) para la detección de antígenos del parásito como se muestra en el algoritmo de la figura 1. La confirmación del diagnóstico parasitológico debe estar disponible en todos los niveles de atención en salud. Sin embargo, es en el primer nivel donde se recibe el mayor número de pacientes que requieren diagnóstico parasitológico para la confirmación del caso. Por lo tanto, los laboratorios de análisis clínico tipo 1 (LAC-1) y tipo 2 (LAC-2) deben tener la capacidad diagnóstica y estar integrados al sistema de control de calidad del diagnóstico de malaria.(39)

Por otra parte, las herramientas para estudios epidemio-lógicos basadas en la biología molecular para la amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) no tienen un papel en el manejo clínico de la malaria.(1,40) Sin embargo, este tipo de pruebas por tener mayor sensibilidad que la microscopía, son importantes para la detección de parasitemias submicroscópicas, infecciones mixtas, o para genotipificación. (41) En el Ecuador se requiere tomar una muestra de sangre a todos los pacientes positivos en papel filtro para genotipificación por PCR. Los casos diagnosticados por técnicas de biología molecular deben también ser considerados positivos y tratados.

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico parasitario en pacientes sospechosos de tener malaria.



1. Ante la presencia de malestar general y cefalea con ausencia de fiebre y procedencia de área de transmisión de malaria se debe realizar los exámenes como si fuese un caso febril persistente. PDR: prueba de diagnóstico rápido.

Modificado de: SNEM. 2010.(42).

14 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

El diagnóstico microscópico

El diagnóstico microscópico a través de la gota gruesa y el extendido fino coloreado con Giemsa es la prueba de referencia. Se utiliza para visualizar el parásito que ocasiona la malaria y que se encuentra al interior de los glóbulos rojos de la sangre del paciente. La muestra preferiblemente se toma por punción capilar, una vez coloreada, es posible visualizar las características morfológicas del Plasmodium spp., y determinar la(s) especie(s) que ocasiona(n) la infección y la densidad parasitaria.(38)

La gota gruesa brinda sensibilidad al diagnóstico, y el extendido fino mayor especificidad al diagnóstico microscópico.(28)

La microscopía para el diagnóstico de malaria se recomienda en los sitios que disponen de la infraestructura de laboratorio requerida, sus ventajas son: bajos costos directos, alta sensibilidad y especificidad, diferenciación de especies de plasmodios, determinación de la densidad parasitaria, detección de gametocitemia, permite el seguimiento de la respuesta a la terapia y se puede utilizar para diagnosticar otras condiciones.(1,38)

La gota gruesa tiene una sensibilidad analítica en condiciones óptimas de 4 a 20 parásitos/μl, con una sensibilidad diagnóstica por encima del 95%; sin embargo, en condiciones de trabajo de campo la sensibilidad analítica es de 50 a 100 parásitos/μl, con una sensibilidad diagnóstica inferior al 80%.(43) Por otra parte, la especificidad de la microscopía está dada por el extendido fino por lo que es utilizado para confirmar la especie parasitaria.(38)

La densidad parasitaria hace parte integral del diagnóstico microscópico, la densidad parasitaria se reporta en parásitos/μl y tiene

la siguiente importancia:

- Permite estimar la intensidad de la infección, que en la mayoría de las ocasiones, se relaciona con la severidad de las manifestaciones clínicas y consecuentemente tiene importancia pronóstica para el paciente.
- Para evaluar la eficacia del tratamiento antimalárico, se debe monitorear la densidad parasitaria antes, durante y después del tratamiento.(38)
- Toma de decisiones en conducta y tratamiento inicial cuando se presentan parasitemias >100 000 parásitos/ μ l.(l)

La estimación de la densidad parasitaria se realiza generalmente en la gota gruesa y se hace un cálculo frente al número de glóbulos blancos. Por otra parte, también es posible determinar la densidad parasitaria en el extendido fino frente al número de glóbulos rojos. En el caso de *P. falciparum* se hace el recuento de las formas asexuadas (trofozoítos y esquizontes), mientras que para las formas sexuadas (gametocitos), solamente se informa su presencia; para el caso de *P. vivax* se hace el recuento tanto de formas asexuadas como sexuadas sin discriminar el estadio parasitario.

Con el extendido fino es posible obtener el porcentaje de glóbulos rojos parasitados que puede ser utilizado como indicador del pronóstico del paciente, considerando que un 1% es una parasitemia alta y un 2% hiperparasitemia.(28)

La hiperparasitemia pone en peligro la vida del paciente, el hallazgo de la misma se refiere a encontrar una densidad de parásitos $\geq 2\%$ ($\geq 100\ 000$ parásitos/ μ l). Los pacientes con densidad de parásitos *P. falciparum* > 1% se considera que tienen malaria grave aún si no tienen evidencia de disfunción de órganos vitales.(28)

Las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) de malaria

Las PDR son pruebas inmunocromatográficas de flujo lateral para la detección de antígenos parasitarios, son utilizadas como herramienta de apoyo al diagnóstico microscópico, consiguiendo ampliar la cobertura de acceso al diagnóstico en aquellos lugares donde no es factible realizar el diagnóstico microscópico por ser zonas de difícil acceso geográfico y limitada presencia de los servicios de salud o en sitios donde no es factible el diagnóstico microscópico. También es utilizada en los establecimientos de salud sin oferta de exámenes de laboratorio durante horarios nocturnos, fines de semana y feriados.(40)

Para el diagnóstico de malaria con PDR en Ecuador se dispone de pruebas para la detección antígenos de *P. falciparum*, *P. vivax* e infección mixta por estas dos especies con lectura independiente para los tres casos.

Todo diagnóstico realizado con PDR debe tener control de calidad con diagnóstico microscópico. Sin embargo, es importante tener presente que el diagnóstico positivo de PDR es suficiente para instaurar el tratamiento antimalárico al paciente,(3) de esta manera se está asegurando el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.(2)

Las PDR pueden tener resultados tanto falsos positivos como falsos negativos, siendo una de las principales causas de los falsos negativos la delección de genes *pfhrp2* y/o *pfhrp3* de *P. falciparum* razón por la cual el parásito no expresa las proteínas HRP2 y/o HRP3. En Ecuador un estudio da indicios de la posible presencia de parásitos que no expresan estas proteínas. (44)

10.5.3. Diagnóstico diferencial

De acuerdo con el curso clínico del paciente se pueden tener los siguientes diagnósticos diferenciales:

Diagnóstico diferencial compatible con síntomas de malaria no complicada:

Dengue, leptospirosis, fiebre amarilla, enfermedad de Chagas aguda, rickettsiosis, brucelosis y tuberculosis miliar.

Diagnóstico diferencial compatible con síntomas de malaria complicada:

Es importante considerar que el diagnóstico diferencial de la fiebre en un paciente gravemente enfermo es amplio, como por ejemplo: hepatitis virales, leptospirosis icterohemorrágica, dengue grave, infección por hantavirus con síndrome renal, meningitis y septicemia.(28)

Un estado grave de pérdida de conciencia y fiebre pueden ser debidos a meningoencefalitis o malaria. La malaria cerebral no se asocia con signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, fotofobia o respuesta rígida de la nuca cuando se intenta la flexión de la cadera (signo de Kernig)), pero el paciente puede presentar opistótonos (cuerpo curvado hacia atrás en forma de "c" invertida"). Como la meningitis bacteriana no tratada es casi invariablemente fatal, debe

registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 15

realizarse un diagnóstico por punción lumbar para excluir esta condición. También hay un considerable solapamiento clínico entre septicemia, neumonía y paludismo grave, pudiendo estas condiciones coexistir.(1,45)

10.5.4. Definición de caso

De acuerdo con el manual del SIVE-ALERTA se tienen presentes las siguientes definiciones (3):

Caso sospechoso de paludismo no complicado: toda persona con fiebre, escalofríos y malestar general, y antecedentes de exposición, procedencia o residencia en áreas endémicas de transmisión del paludismo. El cuadro puede presentar, además: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, hepatomegalia, esplenomegalia y/o taquipnea.

Caso sospechoso de paludismo complicado: paciente con episodio febril actual o reciente que presente una o más de las siguientes complicaciones:

- Paludismo cerebral: alteraciones del estado de conciencia, pérdida de la conciencia con posibilidad de despertar al paciente, postración, debilidad extrema (el paciente no puede sentarse o ponerse de pie), convulsiones generalizadas o alteraciones de conducta;

- Complicación renal: creatinina sérica mayor de 3,0 mg/dl y/o volumen urinario menor de 400 ml en 24 horas (adultos) o menor de 12 ml/kg de peso en 24 horas (niños) y/o hemoglobinuria macroscópica: orina roja oscura o negra por hemólisis de glóbulos rojos con liberación de la hemoglobina, con prueba de orina positiva para hemoglobina y mioglobina;(28,43)
- Complicación hepática: presencia de ictericia (bilirrubina sérica total mayor de 3 mg/dl) y/o alteraciones de las pruebas de función hepática;
- Complicación pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria: aumento de la frecuencia respiratoria, presencia de alteraciones a la auscultación pulmonar como sibilancias, roncus y estertores, y cambios radiográficos compatibles con edema pulmonar;
- Choque: presión arterial media < 60 mmHg
- Hipoglicemia: glicemia menor de 40 mg/dl. *
- Hiperémesis: vómito incontrolable y frecuente, más de 5 veces en 24 horas, que impide el tratamiento antimalárico por vía oral;
- Anemia grave: hematocrito menor a 15% o hemoglobina menor de 5 g/dl. (Hemoglobinuria debido a la hemólisis);
- Sangrado espontáneo o coagulación diseminada (CID);
- Acidosis/alcalosis;
- Hiperparasitemia**: se considera hiperparasitemia cuando > 2% de glóbulos rojos están parasitados (>100 000 parásitos/ul).

* La hipoglicemia también puede ocurrir en mujeres embarazadas con malaria no complicada, o después del tratamiento con quinina;

** Aunque no es un parámetro que se encuentra descrito en el SIVE-ALERTA, se debe considerar que un paciente que presente esta densidad parasitaria, tiene malaria grave aún si no se evidencia disfunción de órganos vitales.(28)

Caso confirmado de paludismo no complicado por P vivax o P falciparum: todo caso sospechoso de paludismo no complicado, confirmado a través de la detección de Plasmodium (vivax o falciparum); mediante pruebas de laboratorio (detección de plasmodio en gota gruesa y frotis de sangre).

Caso confirmado de paludismo grave o complicado por P falciparum: todo caso sospechoso de paludismo complicado con la detección de Plasmodium falciparum; mediante pruebas de laboratorio (detección del parásito en gota gruesa y frotis de sangre) y a quien se le haya descartado otra causa etiológica

Caso confirmado de paludismo grave o complicado mixto (P falciparum y P vivax): todo caso sospechoso de paludismo complicado con infección mixta por P. falciparum y P. vivax, detectado mediante pruebas de laboratorio (detección del parásito en gota gruesa y frotis de sangre) y a quien se le haya descartado otra causa etiológica.

10.5.5 Clasificación de caso

Una vez que se confirma un caso de malaria, independientemente de que la persona presente o no síntomas, éste debe clasificarse según el origen de la infección en autóctono, importado, inducido o introducido.

Caso autóctono: es aquel paciente diagnosticado con malaria que adquiere la enfermedad en el mismo lugar de residencia habitual. Es indicativo que hay transmisión local.(3)

Caso importado: "es aquel paciente diagnosticado con malaria cuya infección fue adquirida fuera del lugar de residencia habitual, y es procedente (...) de otro país".(3)

Caso inducido: caso de malaria cuyo origen es debido a una transfusión de sangre u otra forma de inoculación parenteral pero no a la transmisión por el mosquito.(46)

Caso introducido: "caso en el cual puede probarse que su infección constituye una primera etapa de transmisión local subsiguiente a un caso importado probado. Es indicativo que se ha iniciado la transmisión local".(3)

10.6. Notificación de casos

En todo individuo que cumpla con la definición de caso sospechoso de malaria se debe:

- Realizar el diagnóstico parasitológico de la infección por microscopía o PDR.
- Evaluar el estado clínico y potenciales complicaciones, descartar embarazo en mujeres en edad fértil.
- Verificar el nexo epidemiológico.

La aparición de un caso de malaria, independientemente de la especie de Plasmodium infectante, es una enfermedad de notificación obligatoria de acuerdo a las Normas del Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica del Ecuador (SIVE) vigentes a la fecha.(3) (Ver tabla 1).

Los casos de malaria, como evento de salud de naturaleza epidémica, deben ser notificados e investigados dentro de las primeras 24 horas luego de captado el caso sospechoso.

Adicionalmente, para la clasificación, y notificación se debe tener presente la Clasificación Internacional de Enfermedades vigente en la sección X o XII.(13)

La malaria es un evento de notificación obligatoria reportada a través del subsistema SI VEALERTA, en el cual se encuentra agrupada en las enfermedades transmitidas por vectores con potencial de causar brotes, epidemias y otras emergencias en salud pública de notificación internacional. De igual manera, se reporta en el subsistema de vigilancia especializado SIVEMAE (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Malaria), en el SIVE HOSPITAL (casos graves) y en el SIVE MORTALIDAD.

Notificación al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Malaria (SIVEMAE):

El sistema recoge los datos reportados en el formulario OC-19 o su equivalente (Anexo 2), por los establecimientos de salud y puestos de diagnóstico comunitarios. El formulario es llenado con la información del establecimiento de salud

Tabla 1. Notificación de caso.

que notifica, datos del paciente, procedencia y sitio probable de infección del paciente. Este formulario, además, sirve como solicitud de examen para el diagnóstico, y tiene un apartado para el reporte del resultado.

Notificación en el Subsistema-Alerta Acción (SIVE ALERTA):

La malaria por requerir una caracterización clínico-epidemiológica debe ser notificada a través del formulario de notificación y cierre de caso EPI 1 individual (Anexo 3) o su equivalente. Todos los casos que se ingresen deben ser notificados e investigados epidemiológicamente, aclarando si son autóctonos, importados, introducidos o inducidos. En caso de detección de pacientes asintomáticos, estos también deben ser notificados a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Distrito correspondiente.

Ficha de investigación y seguimiento de casos de Paludismo:

Necesaria para el monitoreo de la eficacia terapéutica, el seguimiento de la parasitemia y la sintomatología clínica hasta el día 28 para *P. falciparum* y hasta el día 120 para *P. vivax*.(3)

Documentos o registros	Responsables	Periodicidad	Reporte al MSP
OC-19 (o su equivalente).	- Coordinación Zonal - Distrito - Establecimiento de salud	Diario	- Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control - Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Ficha de investigación y seguimiento de casos de Paludismo (o su equivalente) (Anexo 4).	- Coordinación Zonal - Distrito - Establecimiento de salud	- Semana/cierre de casos. - Informe preliminar y final en caso de brote.	- Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control - Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica
STVE ALERTA EPI 1 Individual (o su equivalente).	- Coordinación Zonal - Distrito - Establecimiento de salud	Diario	- Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control - Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Fuente: Ministerio de Salud Pública (3) **Elaboración propia.**

Flujo de información por niveles:(47)

El flujo de información inicia en el nivel local (primer nivel de atención) ante la presencia de alertas comunitarias, casos, brotes y cualquier evento sujeto a vigilancia; el personal de salud del nivel local es responsable de la captación, validación y emisión de la información a los niveles administrativos correspondientes.

La información (señal) se enviará desde el nivel local, al Distrito de Salud en los formatos y tiempos establecidos (notificación inmediata); simultáneamente y si el caso lo amerita, se comunicará por la vía de comunicación más rápida garantizando así la oportunidad de la información.

Los hospitales generales, especializados y de especialidades, notificarán directamente a la Coordinación Zonal correspondiente.

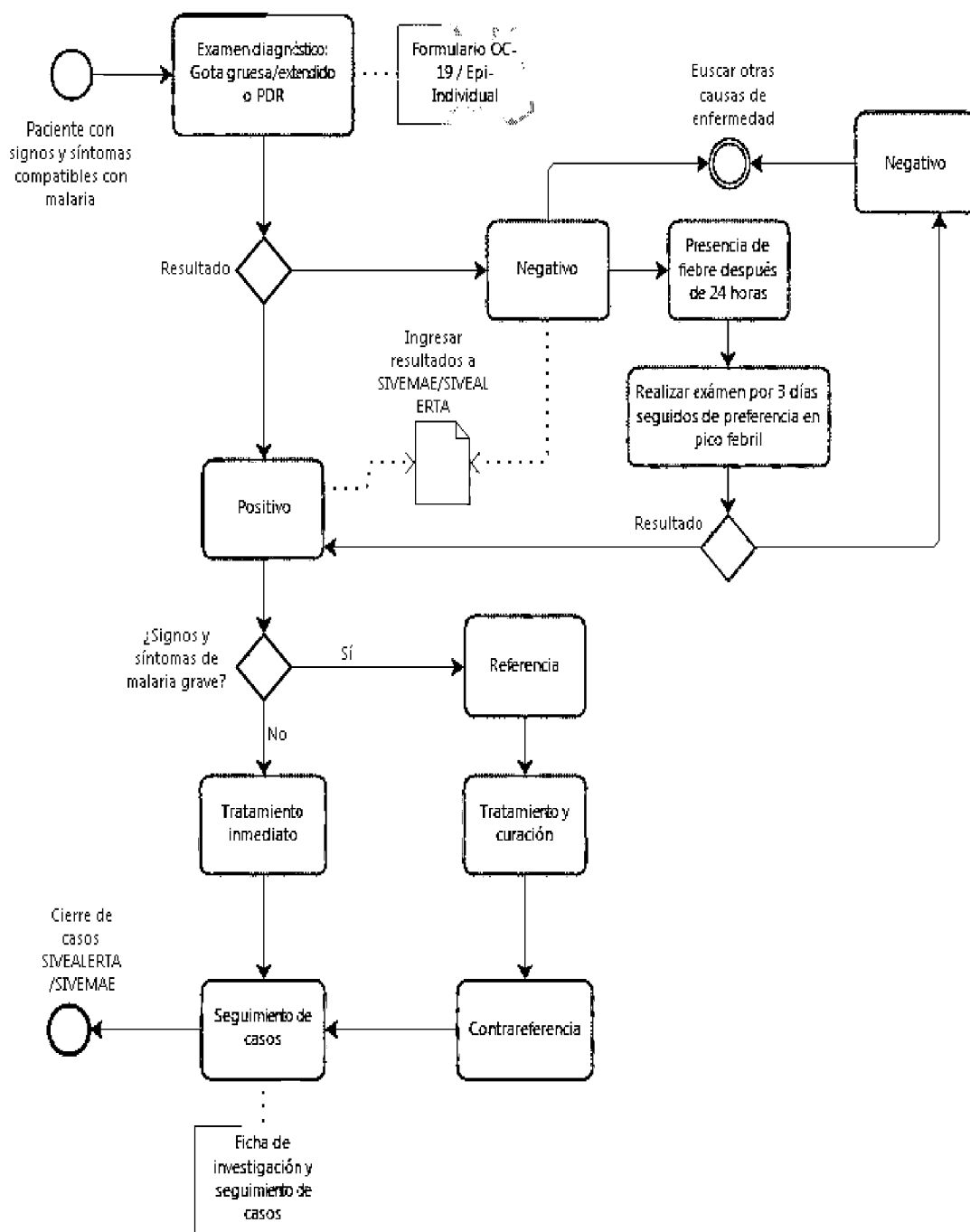
En el nivel zonal se receptorá la información proveniente de los Distritos y de los hospitales generales, especializados y de especialidades.

En el nivel nacional se receptorá la información por parte de las Coordinaciones Zonales, las Direcciones Nacionales de Estrategias de Prevención y Vigilancia Epidemiológica, analizarán los datos y elaboraran un informe anual del comportamiento de la enfermedad.

En todos los niveles se analizará la información generada en cada uno de los componentes del Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica. La retroalimentación se realizará con sus respectivos niveles administrativos hasta llegar a los proveedores de salud en el ámbito local.

Las figuras 2 y 3 muestran el flujograma de diagnóstico, notificación y seguimiento de casos y el flujograma de gestión de la información en todos los niveles de atención, respectivamente.

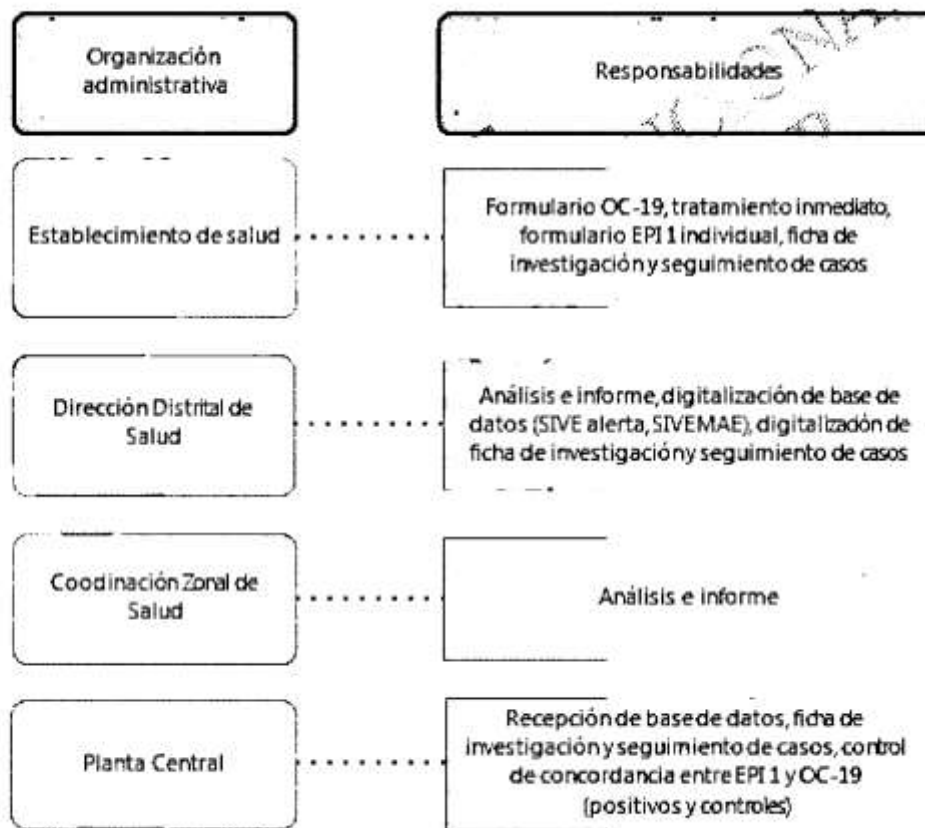
Figura 2. Flujograma de diagnóstico, notificación y seguimiento de casos.



PDR: prueba de diagnóstico rápido. Los formularios señalados en el flujograma están sujetos a modificación según las normativas de notificación vigente.

Elaboración propia

Figura 3. Gestión de la información (SIVE-ALERTA, SIVEMAE).



Elaboración propia.

Los formularios señalados en el flujograma están sujetos a modificación según las normativas de notificación vigente.

10.7. Tratamiento de la malaria

Después de la confirmación del caso se suministra el tratamiento al paciente según su condición clínica, evaluación de factores de riesgo y de acuerdo con la(s) especie(s) parasitaria(s) infectante(s). Es importante tomar muestra en papel filtro a todo paciente positivo antes de suministrar el tratamiento, y enviar al laboratorio de referencia para pruebas moleculares en busca de marcadores de resistencia a antimaláricos y detección del ADN genómico de la especie parasitaria.

El tratamiento para malaria no complicada tiene dos tipos de objetivos.

Los objetivos clínicos son:

- Cura clínica y prevenir la progresión a la enfermedad grave.
- Cura parasitológica.

Los objetivos en Salud Pública son:

- Prevenir la transmisión progresiva de la infección a otras personas.
- Prevenir la aparición y propagación de resistencia a medicamentos antimaláricos.

10.7.1. Tratamiento de la malaria no complicada por P. falciparum

Para iniciar el tratamiento de malaria se deben descartar signos o síntomas de malaria grave (ver numeral 10.5.4). Cuando la temperatura corporal sea >38.5 °C se debe utilizar antipirético (paracetamol en dosis de 15 mg/kg pe cada 4 h), no así la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos por el riesgo de sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal y síndrome de Reye.(I) Si el paciente no tolera la vía oral, no se recomiendan antieméticos y se inicia tratamiento de malaria grave, aunque no tenga signos de disfunción de órgano vital.

En la terapia combinada con derivados de artemisinina (TCA), la artemisinina actúa rápidamente eliminando los estadios asexuados de la sangre (factor de reducción de aproximadamente 10 000 parásitos en cada 48 horas en el ciclo esquizogónico) y también actúa en los estadios sexuados del parásito que es la forma infectante para el vector.

El medicamento asociado de acción prolongada (prima-quina) elimina los parásitos restantes y proporciona protección contra el desarrollo de resistencia a los derivados de la artemisinina. Este medicamento asociado por contar con mayor vida media de eliminación proporciona un período de profilaxis después del tratamiento. La vida

media útil de la TCA se asegura suministrando una dosificación óptima, lo cual maximiza la probabilidad de contar con una rápida curación clínica y parasitológica, minimiza la transmisión y retarda la resistencia a los medicamentos.(1)

La reducción de la transmisión de la malaria con medicamentos gametocidas requiere que una elevada proporción de todos los pacientes tratados reciban estos medicamentos y que no existan portadores asintomáticos del parásito actuando como un gran reservorio que mantenga la transmisión.(1) En este sentido, el efecto se tiene en mayor medida en los gametocitos jóvenes, por esta razón el tratamiento debe incluir primaquina, medicamento de la familia de las 8-aminoquinoleinas, para lograr efecto en los gametocitos maduros y así reducir la transmisibilidad al mosquito y acelerar su aclaramiento en sangre. En Ecuador, se recomienda administrar primaquina a dosis única de 0,75 mg/kg pe el primer día de tratamiento para reducir la transmisión de la enfermedad; excepto en embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, niños menores de 6 meses de edad, personas con deficiencia de G6PD, hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes, mielosupresión, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea aguda y personas con antecedentes de hemorragias, en quienes se encuentra contraindicado. (1,3,4) En caso de presentarse ictericia o coluria posterior a la administración de la primera dosis de primaquina, esta debe ser suspendida. La primaquina causa molestias abdominales si se suministra con el estómago vacío, se recomienda tomarla junto con los alimentos.(48)

En un estudio realizado en distritos de Esmeraldas y Máchala, se evidenció la resistencia a la cloroquina en cepas portadoras de la mutación K76T pfcRT y la importancia genética de la resistencia del P. falciparum a la pirimetamina que se encontraba en proceso de evolución. (49) Lo primero se confirmó en un brote ocurrido en la ciudad de Esmeraldas en el 2013 con la presencia de la mutación K76T en pfcRT en todas las muestras.(44) Por lo que se modificaron los esquemas terapéuticos anteriores reemplazándolos con arteméter más lumefantrina por 3 días y primaquina a dosis única. (Ver tabla 2). Siempre que el paciente vomite el medicamento antes de los 30 minutos de su administración se debe repetir la dosis. (48,50)

P. falciparum ha presentado una tasa inferior al 5% de fallas terapéuticas ajustada con PCR a las cinco TCA recomendadas por la OMS, sin presentar resistencia al medicamento asociado .(51)

La aparición de la fiebre y la parasitemia después de 28 días del tratamiento puede ser debido a la recrudescencia o una nueva infección. La distinción entre estas dos circunstancias es posible solamente por genotipificación de los parásitos por PCR de la infección inicial y las infecciones recurrentes, por lo tanto, desde un punto de vista operacional, debe considerarse como nuevas infecciones y ser tratadas con arteméter más lumefantrina como primera línea de tratamiento. Se debe tomar nuevamente muestra de sangre en papel filtro para PCR.

Puede no ser posible distinguir recrudescencia de reinfección en un paciente, por lo tanto, se considera que ante la falta de resolución de la fiebre y de la parasitemia o su reaparición dentro de las 4 semanas después de iniciado el tratamiento, se considere que se está frente a un fracaso terapéutico al arteméter más lumefantrina utilizada como esquema de primera línea. Rutinariamente, es pertinente preguntar a los pacientes si han recibido tratamiento contra la malaria dentro de los dos meses previos a la solicitud actual del diagnóstico de malaria.(1)

Si se evidencia fracaso terapéutico dentro de los 28 días después de iniciado el tratamiento, se recomienda dar el tratamiento de segunda línea: quinina más clindamicina añadiendo primaquina en la dosis recomendada como gametocida, como se indica en la tabla 4.

Tratamiento de malaria no complicada por P. falciparum (Primera línea)

La primera línea de tratamiento para malaria no complicada por P. falciparum se describe a continuación:

Tabla 2. Primera línea terapéutica para tratamiento de infecciones no complicadas por Plasmodium falciparum por horas de tratamiento.

Medicamento	Peso en Kg	Duración del tratamiento	
		Población General: 0 - 8 - 24 - 36 - 48 - 60 horas	Gestantes y mujeres dentro de los seis primeros meses de periodo de lactancia: 0 - 8 - 24 - 36 - 48 - 60 horas
(vía oral)			
Arteméter + Lumefantrina Tabletas combinadas 20mg/120 mg	<15 15-24 25-34 De 35 y más	1 Tableta 2 Tabletas 3 Tabletas 4 Tabletas	1 Tableta 2 Tabletas 3 Tabletas 4 Tabletas
Primaquina* Tabletas de 7,5mg;15mg	mg/kg peso/ dosis única	0,75 mg/Kg peso/día dosis única.	Contraindicado

*No se debe administrar en embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños menores de 6 meses.

Modificado de: Ministerio de Salud Pública, 2014.(3)

Es importante recalcar que en pacientes desnutridos, con diarrea o con vómito la absorción de la TCA se ve disminuida. La absorción de lumefantrina 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 toronja por interferir en el metabolismo de algunos medicamentos.(48)

La toronja inhibe la capacidad de la enzima CYP3A4 para metabolizar el medicamento aumentando la cantidad de medicamento, que puede provocar una situación potencialmente peligrosa. Estas interacciones fueron observadas pocas horas después de consumir toronja; y pueden durar hasta tres días.(48)

Tratamiento de la malaria no complicada por P. falciparum en grupos especiales de riesgo

Algunas subpoblaciones de pacientes tienen recomendaciones especiales de manejo debido a que pueden tener alterada la farmacocinética, resultando en una exposición sub-óptima a los antimaláricos, con una consecuente falla terapéutica a los esquemas vigentes. Estos grupos de interés son: niños, mujeres embarazadas y pacientes que toman inductores enzimáticos (rifampicina, efavirenz).

Tratamiento de malaria no complicada por P falciparum en embarazadas y mujeres en lactancia (Primera línea)

Se recomienda tratar a mujeres embarazadas con malaria no complicada por P. falciparum en todas las edades gestacionales con arteméter más lumefantrina por 3 días, sin primaquina como se indicó en la tabla 2.(5) Este esquema es bien tolerado y seguro, no aumentan el riesgo de aborto, muerte fetal o malformaciones congénitas ni tiene efecto nocivo en la madre, en comparación con otros antimaláricos diferentes a los derivados de la artemisinina. (1,5) Es necesario revisar el algoritmo de tratamiento para malaria no complicada en la figura 4, al igual que las interacciones farmacológicas en el Anexo 5.

En la evaluación para el tratamiento de malaria no complicada por P. falciparum en el embarazo se deben descartar signos o síntomas de malaria grave (ver numeral 10.5.4), se debe tener presente que la gestante ofrece tres veces más riesgo de presentar malaria severa que en una mujer no embarazada pudiendo generar anemia severa, hipoglicemia, complicaciones, partos prematuros, muerte fetal, muerte materna, riesgo de preeclampsia y hemorragia posparto.(52) Por lo tanto, deben ser consideradas como embarazo de alto riesgo obstétrico y manejadas por un equipo multidisciplinario, conformado por internista, infectólogo, microbiólogo, hematólogo y obstetra. En los establecimientos de salud que no cuenten con una de estas especialidades deberá remitir la paciente a uno que brinde esta atención.(48)

En áreas de baja transmisión (como es el caso de Ecuador) debido a la baja inmunidad adquirida, hay aumento del riesgo de malaria grave, lo que puede ocasionar aborto espontáneo y muerte fetal. Mientras que, en áreas de alta transmisión (como es el caso de Burundi), gracias a la inmunidad adquirida, a pesar de los efectos adversos de P. falciparum sobre el crecimiento fetal, generalmente la malaria se presenta asintomática en la mujer embarazada y es posible que se asocie con síntomas leves no específicos. (1)

La malaria grave también puede presentarse inmediatamente después del parto. En estos casos, las infecciones bacterianas puerperales son una complicación frecuente. (4 9)

Si se evidencia fracaso terapéutico en mujeres gestantes, el tratamiento de segunda línea es quinina más clindamicina.

Tratamiento para malaria no complicada por P falciparum en niños pequeños e infantes, incluyendo desnutridos (Primera línea)

En el Ecuador el esquema de tratamiento recomendado para malaria no complicada por P. falciparum en niños con peso inferior a 5 kg es con TCA a la misma dosis mg/ kg recomendada para niños de 5 kg, por lo tanto los niños deben ser tratados con arteméter más lumefantrina sin primaquina.(1)

El tratamiento antimalárico debe iniciarse inmediatamente en la malaria por P. falciparum en lactantes y niños pequeños para evitar el desarrollo de una malaria severa que pudiera tener consecuencias fatales. Adicionalmente, es necesario asegurar la dosificación exacta y retención de la misma, sobre todo teniendo presente que los bebés son más propensos a vomitar o regurgitar el medicamento que los niños mayores o adultos. La desnutrición puede ocasionar dosis inexacta cuando las dosis se basan en la edad por lo que se prefiere la dosificación según el peso.

Se requiere brindar asesoría a las madres sobre las técnicas para administrar los medicamentos a sus bebés para poder reponer la dosis que se pueda perder cuando el bebé la vomite dentro de la primera hora después de su administración. (1)

Adultos con índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m² (Primera línea)

Se recomienda que al calcular la dosis de tratamiento antimalárico para este tipo de pacientes no se haga por edad ni se suministre tratamientos pre-empacados estándar basados en el peso del paciente porque pueden quedar subdosificados. Por lo tanto, para pacientes con IMC mayor de 25 hasta 30 kg/m², se da la misma dosis de mg/kg pe que pacientes con un peso normal, es decir, la dosificación se basará en su peso ideal.(l)

En pacientes con IMC mayor a 30 kg/m², debido a que se distribuye menos medicamento en el tejido graso que en otros tejidos;

se hace el cálculo de dosificación basándose en el peso corporal ideal pero en este caso se estima la masa magra corporal.(I) Sin embargo, en los dos casos se debe cuidar no sobrepasar la dosis máxima para cada antimalárico.
Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 21

La masa corporal magra se calcula con la siguiente fórmula:

Masa corporal magra = Peso x (100 - % grasa corporal)

Los valores referenciales para estimar el porcentaje de grasa corporal se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3. Valores referenciales de grasa corporal.

	Hombres	Mujeres
Peso normal	hasta 20%	hasta 30,0%
Sobrepeso	20,1-25%	30,1-35,0%
Obesidad	>25,1%	>35,1%

Elaboración propia.

Pacientes con co-infección con VIH (Primera línea)

En las áreas endémicas de malaria en Ecuador, algunos pacientes infectados con VIH que son parcialmente inmunes a la malaria pueden tener infecciones con mayor frecuencia y con mayor carga parasitaria. En áreas donde la malaria tiene transmisión inestable (focos residuales o eliminados), las personas infectadas con VIH tienen mayor riesgo de tener malaria grave y llegar a la muerte por dicha enfermedad.(1)

Se recomienda un monitoreo y vigilancia estricta de la respuesta al tratamiento antimalárico en pacientes con coinfección con VIH ya que se ha observado que el aumento de inmunosupresión relacionada con el VIH disminuye la respuesta al tratamiento con antimaláricos. Los pacientes con infección por VIH que presenten un conteo de CD4+ menor a 200 células por milímetro cúbico, tienen mayor riesgo de desarrollar formas graves de malaria. No existe evidencia suficiente para cambiar o ajustar los esquemas de los medicamentos utilizados para malaria y para VIH, por lo que se debe administrar la dosis según se detalla en la tabla 2.(1)

Pacientes con co-infección con tuberculosis (Primera línea)

La administración concomitante de rifampicina con algunos antimaláricos como la quinina o dihidroartemisinina o arteméter más lumefantrina, se asocia a una disminución significativa a la exposición del medicamento antimalárico, con un alto riesgo de presentar recrudescencias, por lo que es necesario realizar el seguimiento con control de la respuesta clínica y parasitológica según se detalla en el apartado 10.13. Seguimiento de casos. No obstante, no hay suficiente evidencia para cambiar los esquemas de tratamiento para malaria en este tipo de pacientes, administrando la dosis según se detalla en la tabla 2.(1)

Tratamiento para malaria recurrente por P falciparum (Segunda línea)

La reaparición de un cuadro de malaria por P. falciparum puede ser el resultado de una reinfección o recrudescencia (fracaso del tratamiento). Entre las causas del fracaso terapéutico se citan: resistencia a los medicamentos o exposición del parásito a dosis sub-óptima del medicamento, mala adherencia, vómitos, farmacocinética inusual del medicamento en un individuo o mala calidad de los medicamentos. También es importante establecer si recibió el esquema de tratamiento completo y de forma adecuada, considerando los vómitos después de la administración del mismo. Para establecer el fracaso terapéutico, es recomendable hacer la confirmación parasitológica y usar la ficha de seguimiento de caso.(1)

En la tabla 4 se encuentra el esquema de tratamiento de segunda línea para malaria no complicada por P. falciparum.

El uso de la quinina puede provocar reacciones "cinchonismo", caracterizado por: tinitus, dolor de cabeza, sordera y choque anafilactoide en algunas ocasiones. También estimula la liberación de insulina y no debe usarse en pacientes con hipoglicemia.(1)

Por otra parte, la clindamicina puede provocar trastornos digestivos: diarreas, vómitos, dolor abdominal, prurito, flatulencia y colitis pseudomembranosa.(1) Para mayor información referirse al registro terapéutico del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos vigente.(53)

Tabla 4. Segunda línea terapéutica para tratamiento de infecciones no complicadas por *P. falciparum* por día de tratamiento.

Medicamento (vía oral)	Dosis por día población general	Dosis por día Gestantes y mujeres dentro de los seis primeros meses de periodo de lactancia	N° días
Quinina Sulfato Tabletas de 300 mg	10mg/kg cada 8 h	10mg/kg cada 8 h	7
Clindamicina Cápsulas de 300 mg	10mg/kg cada 12 h	10mg/kg cada 12 h	7
Primaquina* Tabletas de 7,5 mg, 15 mg; 5mg	0,75 mg/kg/dosis única	Contraindicado	1 (dar en el primer día)

*No se debe administrar en embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños menores de 6 meses.

Modificado de: Ministerio de Salud Pública, 2014.(3)

La primaquina debe tomarse después de la ingestión de alimentos para evitar las molestias abdominales y mejorar la adherencia al esquema terapéutico. En caso de presentarse ictericia u orina de color oscuro posterior a la administración de la primera dosis de primaquina, esta debe ser suspendida.(49)

22 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

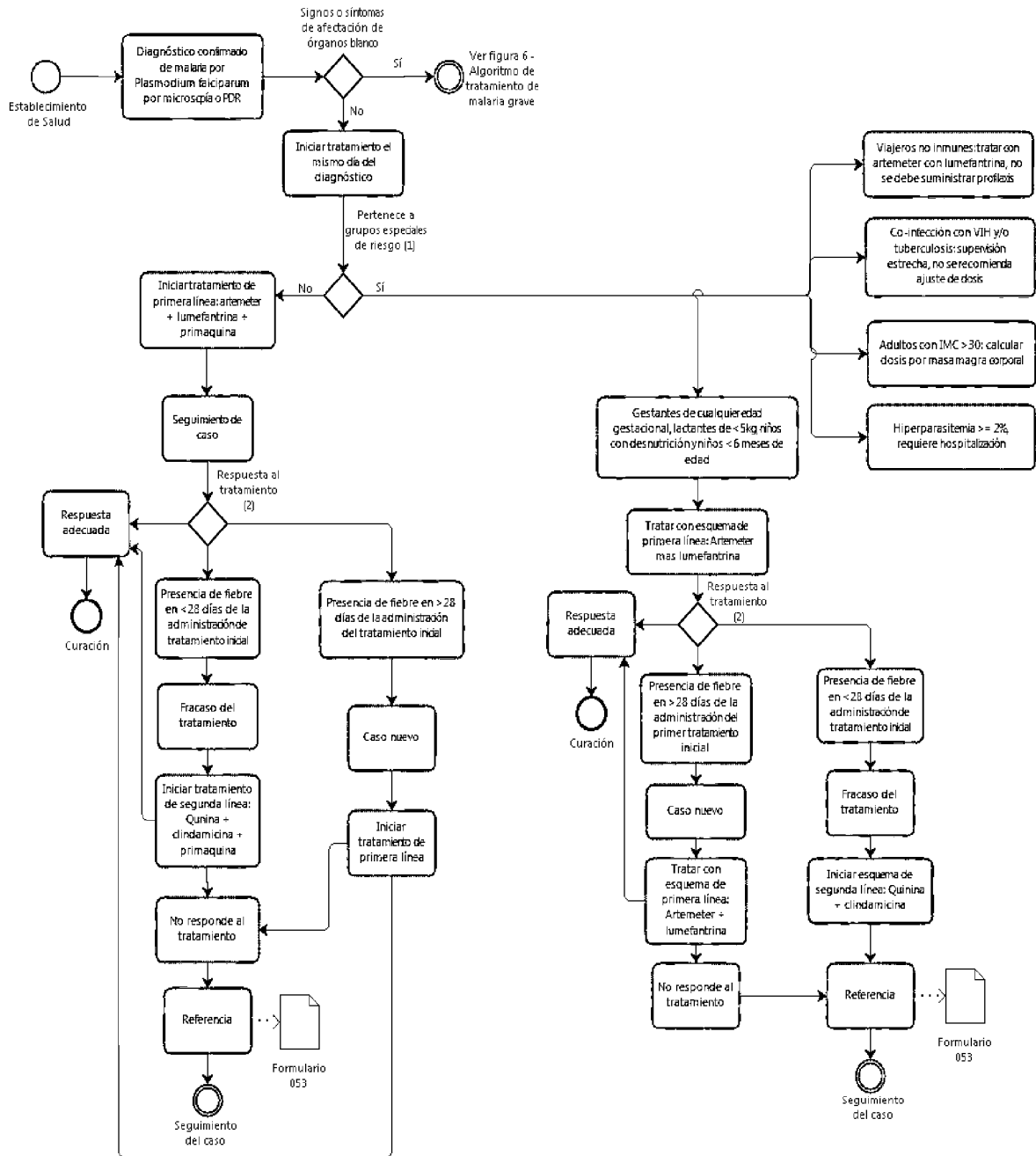
Las embarazadas y madres en periodo de lactancia recibirán el mismo esquema de segunda línea para *P. falciparum* sin primaquina.

Tratamiento para malaria no complicada por *P. falciparum* en niños pequeños e infantes incluyendo desnutridos (Segunda línea)

El esquema de tratamiento es igual al de la tabla 4. La administración de clindamicina en recién nacidos requiere estrecha supervisión médica (debido a una vida media más prolongada en este grupo de edad).

No hay suficiente evidencia para realizar modificaciones en las dosificaciones en los tratamientos antimaláricos en los pacientes con desnutrición, sin embargo, se requiere un monitoreo estricto de la respuesta terapéutica.(1)

Figura 4. Algoritmo de tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum*.



(1) Grupos especiales de riesgo: Niños, gestantes, malnutrición, viajeros no inmunes, co-infección con tuberculosis o VIH, hiperparasitemia. (2) Evaluar la respuesta clínica y parasitológica los días 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28. E.S.: Establecimiento de Salud, PDR: prueba de diagnóstico rápido. **Elaboración propia.**

10.7.2. Tratamiento de malaria no complicada causada por P. vivax, P. ovale y P. malariae

Las infecciones por P. vivax y P. ovale se caracterizan por presentar recaídas a causa de los hipnozoitos. En el caso de P. vivax existen cepas que causan las recaídas en diferentes intervalos de tiempo; la forma tropical, presenta recaídas entre 5 a 7 semanas después y es menos susceptible a la primaquina. En la forma templada puede haber un periodo de latencia más prolongado de 9 meses y es más sensible a la primaquina. La evidencia reciente sugiere que, en las zonas endémicas donde las personas se infectan continuamente con P. vivax, una proporción importante de la población tiene hipnozoitos inactivos que son "activables", sin embargo, aún se desconoce el mecanismo de activación.(1)

El tratamiento del paludismo por P. vivax y P. ovale busca la cura de la infección en los dos estadios, sanguíneo y hepático (llamado cura radical), evitando recrudescencia y recaída. Los únicos fármacos con una actividad significativa contra los hipnozoitos son las 8-aminoquinoleinas (primaquina).(1,54)

El esquema de tratamiento recomendado por la OMS para P. vivax en base a cloroquina y primaquina es eficaz para el tratamiento de las infecciones por P. ovale; en el caso de P. malariae recomienda administrar cloroquina sola. Los gametocitos de P. vivax, P. ovale y P. malariae son susceptibles a todos los antimaláricos.(1,6)

Es importante revisar el algoritmo de tratamiento en figura 5 y consultar las interacciones farmacológicas en el anexo 5.

Tratamiento de malaria no complicada por P. vivax (Primera línea)

Para el tratamiento de P. vivax, se debe administrar cloroquina para lograr la curación a razón de la siguiente constante 25 mg base/kg pe dividido en 3 días: 10 mg base/ kg en el día uno, 7,5 mg base/kg en el día dos y 7,5 mg base/kg en el día tres; más primaquina por 14 días: 0,5 mg/ kg pe por día, para prevenir recaídas ocasionadas por los hipnozoitos hepáticos.

En áreas con P. vivax sensibles a la cloroquina, una dosis total de 25 mg base/kg pe de cloroquina oral es eficaz y bien tolerada. No se recomiendan dosis totales más bajas por la subsecuente aparición de resistencias.

Por otra parte, el segundo medicamento del esquema, la primaquina, ocasiona hemolisis en individuos con deficiencia de la G6PD, es importante realizar una buena anamnesis en busca de antecedentes de crisis hemolíticas agudas secundarias a: administración de medicamentos antimaláricos, antibióticos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o ingesta de habas; presencia de hemolisis ante infecciones virales o bacterianas, con remisión espontánea en el transcurso de una semana. De igual forma es de interés el antecedente de anemia hemolítica propia o familiar. Por otra parte, ante la presencia de orina oscura, fiebre sin parasitemia, ictericia y dolor abdominal, es necesario suspender la primaquina del esquema de tratamiento del paciente y proporcionar atención médica inmediatamente.(48)

En el caso de las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia con malaria por P. vivax, se administra la terapia supresora que consiste en tratar con cloroquina por 3 días, luego se dan 2 tabletas de cloroquina (300 mg) una vez por semana hasta terminar el embarazo y la lactancia (6 meses posteriores al parto), ver tabla 5. Una vez que ha nacido el bebé y la madre ha terminado el periodo de lactancia, entonces se puede administrar tratamiento radical con cloroquina por tres días más primaquina durante 14 días para lograr la curación radical.(1)

La primera línea de tratamiento para malaria no complicada por P. vivax se encuentra en la tabla 5.

Tabla 5. Primera línea terapéutica para tratamiento de infecciones no complicadas por P. vivax por día de tratamiento.

Medicamento	Población General			Gestantes y mujeres dentro de los seis primeros meses de periodo de lactancia			
	Días de tratamiento			Terapia Inicial			Terapia Supresora: hasta 6 meses posteriores al parto**
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3	
Cloroquina Tabletas de 150 mg base	10mg/kg peso/día	7,5mg/kg peso/día	7,5mg/kg peso/día	10mg/kg peso/día	7,5mg/kg peso/día	7,5mg/kg peso/día	5mg/Kg peso dosis (300 mg una vez por semana)
Primaquina* Tabletas de 7,5mg;15mg	0,50 mg/Kg peso/día por 14 días			Contraindicado			

* No se debe administrar en embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños menores de 6 meses.

** Administrar terapia supresora una semana después de la terapia inicial, sin contraindicación para la lactancia materna.

Modificado de: Ministerio de Salud Pública, 2014.(3)

En pacientes con deficiencia probada leve o moderada de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), se debe indicar una dosis semanal a razón de 0,75 mg/kg de peso corporal por 8 semanas, siempre bajo supervisión médica.(1)

Tratamiento de malaria no complicada por P. vivax (Segunda línea)

En los casos de recaída en paludismo por P. vivax se debe repetir el tratamiento de primera línea (cloroquina más primaquina), y en el caso de presentarse recrudescencias se deberá suministrar el tratamiento de segunda línea para esta especie: arteméter más lumefantrina y primaquina. Es importante revisar el algoritmo de tratamiento en la figura 5 y consultar las interacciones farmacológicas en el anexo 5.

Cuando se evidencie recrudescencia de estas especies parasitarias a la cloroquina, se debe tratar con arteméter más lumefantrina, inclusive a mujeres embarazadas y mujeres en periodo de lactancia y niños menores 6 meses.(1)

En la tabla 6 se describe el tratamiento de segunda línea para malaria no complicada para P. vivax.

Tabla 6. Segunda línea terapéutica para tratamiento de infecciones no complicadas por Plasmodium vivax por horas de tratamiento.

Medicamento	Peso en Kg	Población General	Gestantes y mujeres dentro de los seis primeros meses de periodo de lactancia
		Duración del tratamiento	Duración del tratamiento
		0 - 8 - 24 - 36 - 48 y 60 horas	0 - 8 - 24 - 36 - 48 y 60 horas
Arteméter + Lumefantrina Tabletas combinadas 20mg/120 mg	<15	1 Tableta	No aplica
	15-24	2 Tabletas	No aplica
	25-34	3 Tabletas	3 Tabletas
	De 35 y más	4 Tabletas	4 Tabletas

Primaquina* Tabletas de 7,5mg;15mg	mg/kg peso/día	0,50 mg/Kg peso / día por 14 días	Contraindicado
---	----------------	-----------------------------------	----------------

*No se debe administrar en embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños menores de 6 meses.

Modificado de: Ministerio de Salud Pública, 2014.(3)

Las embarazadas y mujeres lactantes recibirán como medicamento de segunda línea arteméter más lumefantrina sin primaquina como se muestra en la tabla 6.

Tratamiento para malaria no complicada por infección mixta por P. falciparum y P. vivax

Las infecciones mixtas por (P. falciparum y P. vivax) se tratan con arteméter más lumefantrina y primaquina por 14 días, ver tabla 7.

Tabla 7. Primera línea terapéutica para tratamiento de infecciones mixtas no complicadas por P. falciparum y P. vivax por horas de tratamiento.

Medicamento	Peso en Kg	Población General	Gestantes y mujeres dentro de los seis primeros meses de periodo de lactancia
		Duración del tratamiento	Duración del tratamiento
		0 - 8 - 24 - 36 - 48 y 60 horas	0 - 8 - 24 - 36 - 48 y 60 horas
Arteméter + Lumefantrina Tabletas combinadas 20mg/120 mg	<15	1 Tableta	No aplica
	15-24	2 Tabletas	No aplica
	25-34	3 Tabletas	3 Tabletas
	De 35 y más	4 Tabletas	4 Tabletas

Primaquina* Tabletas de 7,5mg;15mg	mg/kg peso/día	0,50 mg/Kg peso / día por 14 días.	Contraindicado
---	----------------	------------------------------------	----------------

* No se debe administrar en embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños/as menores de 6 meses.

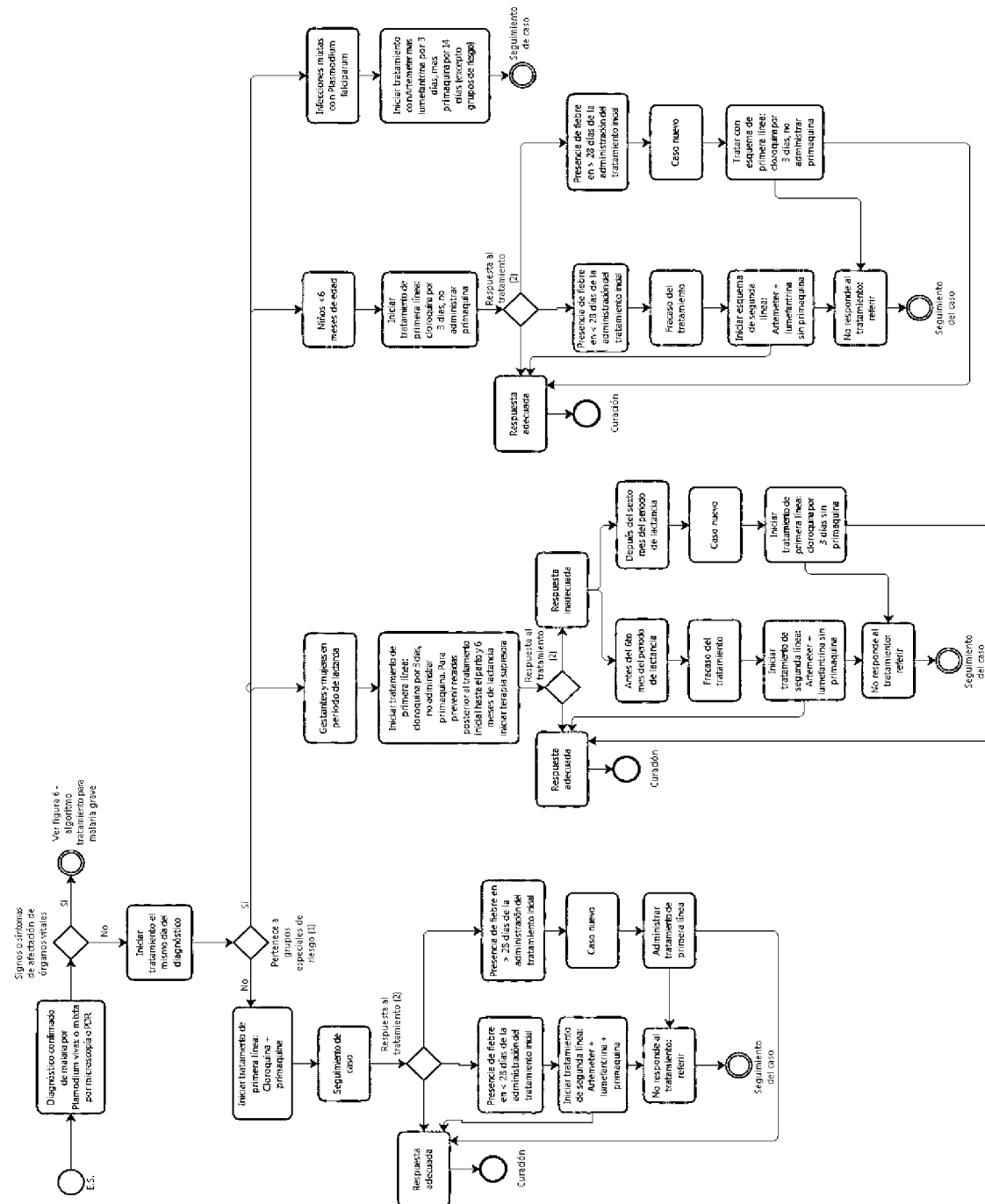
Modificado de: Ministerio de Salud Pública, 2014.(3)

Las embarazadas y mujeres lactantes recibirán como medicamento de segunda línea artemeter más lumefantrina sin primaquina como se muestra en la tabla 7.

En el caso de las embarazadas se debe continuar con el tratamiento supresivo para P. vivax, con cloroquina a 5mg/ Kg pe dosis semanal, hasta los seis meses posteriores al parto.(1)

En la figura 5 se encuentra el algoritmo de tratamiento de malaria no complicada por P. vivax y de malaria mixta por P. falciparum y P. vivax.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de malaria no complicada por P. vivax y mixtas (P. falciparum y P. vivax).



(1)Factores de riesgo: Niños, gestantes, mujeres en periodo de lactancia, infecciones mixtas. (2)Evaluar la respuesta clínica y parasitológicas los días 0,1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 42, 60, 90,120; día 0: día que el paciente recibe la primera dosis de medicamento antipalúdico. PDR: prueba de diagnóstico rápido.

10.8. Malaria complicada o grave

El tratamiento de la malaria grave busca evitar la mortalidad, prevenir la discapacidad y la recrudescencia de la infección. La letalidad por malaria grave a menudo se produce dentro de pocas horas de la admisión a un establecimiento de salud, por lo que es esencial lograr concentraciones terapéuticas de una droga antimalárica altamente eficaz tan pronto como sea posible. La mortalidad por malaria grave no tratada (particularmente malaria cerebral) se acerca al 100%. Cuando se cuenta con tratamiento antipalúdico oportuno, eficaz y cuidado de apoyo, la tasa disminuye del 10 al 20%.

El riesgo de muerte depende de la especie parasitaria infectante, el número de sistemas afectados, el grado de disfunción de órganos vitales, edad, inmunidad de base, co-morbilidad y acceso a tratamiento oportuno y eficaz.(1) En este sentido, los factores de riesgo e indicadores de mal pronóstico en casos de malaria grave son (49):

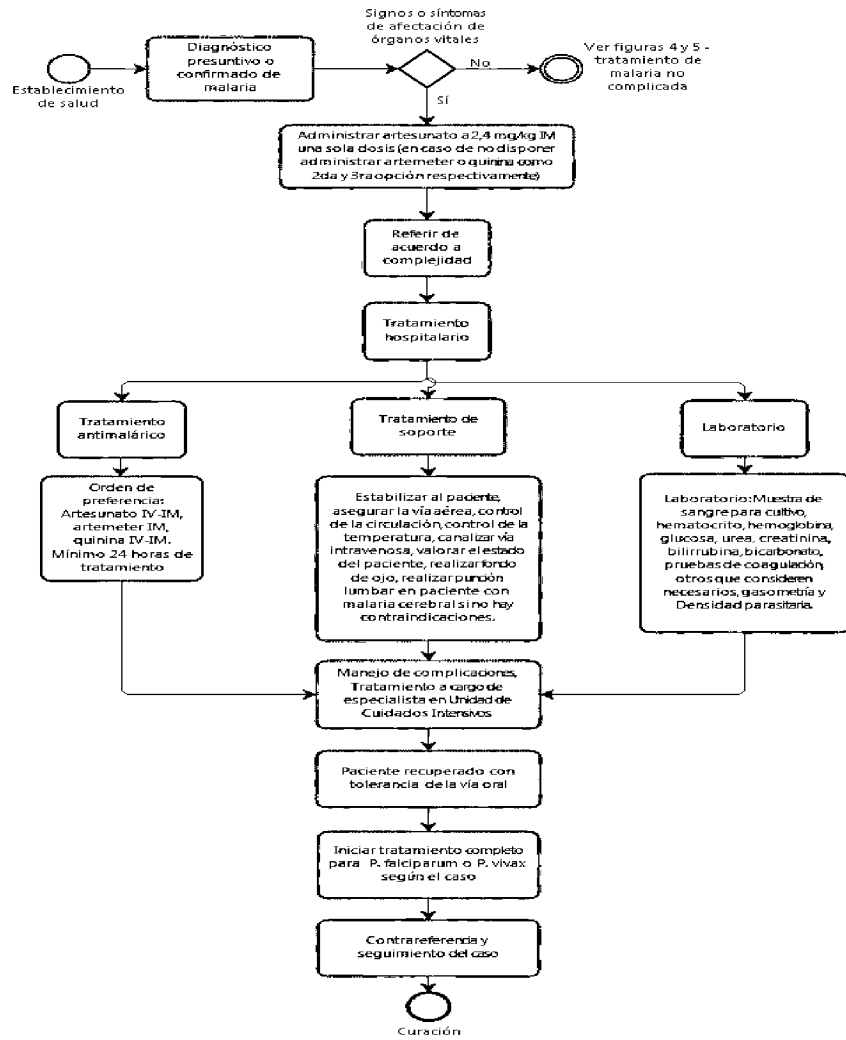
- Niños menores de 3 años.
- Visitantes de zonas no endémicas.

Figura 6. Algoritmo para el tratamiento de malaria grave.

- Mujeres en estado de gestación.
- Pacientes con comorbilidad.
- Pacientes inmuno suprimidos.
- Pacientes desnutridos.
- Hiperparasitemia: $\geq 100,000$ / μ l o 2 % de glóbulos rojos infectados (son considerados una fuente importante de parásitos resistentes a los medicamentos antimaláricos). (1)
- Esquizontemia periférica o parásitos maduros pigmentados de *P. falciparum*.
- Más de 2 % de neutrófilos conteniendo pigmento malárico.

Las mujeres embarazadas pertenecen al grupo con mayor riesgo de presentar malaria grave, especialmente en el segundo y tercer trimestre de gestación, se puede observar en entornos de baja transmisión; a menudo se complica con hipoglicemia, anemia severa y edema pulmonar. La mortalidad materna es aproximadamente del 50%) y se asocia con preeclampsia, hemorragia posparto, parto prematuro y muerte fetal.(48)

El manejo de la malaria grave comprende principalmente la evaluación clínica del paciente, un tratamiento antimalárico específico y cuidados de soporte.



Elaboración propia.

10.8.1 Consideraciones clínicas y medidas de soporte para el manejo de la malaria grave

Medidas Generales

El paciente debe ser ingresado a una unidad de cuidados intensivos, colocar al paciente en decúbito lateral o semiprono para evitar la aspiración de líquidos y cambiarlo de posición cada 2 horas.(48) Instaurar ventilación manual o asistida con oxígeno en caso de insuficiencias respiratoria aguda; existe alto riesgo de hipoxia en pacientes con convulsiones intercurrentes, anemia severa y/o alteraciones de la perfusión.(48) De igual forma, se debe evaluar la respiración, circulación; registrar la diuresis y vigilar la aparición de orina marrón u oscura (hemoglobinuria) u oliguria -que pueden indicar lesión renal aguda-; pesar al paciente o estimar el peso corporal para calcular la ingesta y/o administración de líquidos. Evitar fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (aspirina, corticosteroides).(37)

Tratamiento de soporte

Hiperpirexia: reducir la temperatura corporal administrando paracetamol como antipirético. (15 mg/kg peso/dosis, cada 4-6 h por vía oral, intravenosa o rectal).

Hipoglicemia: se define como glucosa $<2,2$ mmol/l (40 mg/dl), el umbral de intervención es <3 mmol/l (54 mg/dl) para niños <5 años y $<2,2$ mmol/l (40 mg/dl) para los niños mayores y adultos.

La hipoglicemia puede aparecer en tres tipos de pacientes no excluyentes entre sí:

- Pacientes con malaria grave, especialmente los niños pequeños.
- Pacientes tratados con quinina, debido a la hiperinsulinemia inducida por el fármaco.
- Embarazadas, tanto en el momento del ingreso como después del tratamiento con quinina.(48)

Administrar un bolo de glucosa al 20%, 2 ml/kg durante 10-15 minutos por vía intravenosa. También se puede administrar glucosa al 50%, 1 ml/kg durante 15 minutos.

Después revisar con frecuencia los niveles de glicemia (por lo menos cada hora), el rebote de la hipoglicemia es común. Seguir con una infusión intravenosa de 200 a 500 mg/kg de dextrosa al 10%.(37,38)

Se administran 5 ml de dextrosa al 10% a través de una línea periférica, y garantizar la alimentación enteral o, si no es posible, mantener al paciente con hasta 5 ml/kg/h de dextrosa al 10%. La hipoglicemia puede ser recurrente si el paciente está recibiendo quinina.

Déficit de fluidos (37,52)

Niños: de 3 a 4 h con solución salina normal al 0,9% de 3 a 5 ml/kg/h, luego cambiar a dextrosa 5% de mantenimiento (2-3 ml/kg/h). Si se dispone de soluciones que contengan dextrosa 5%/salina 0,45%, se prefieren para el manejo inicial.

Adultos: iniciar con solución salina 0,9%, de 3 a 5 ml/kg/h durante las primeras 6 h de admisión con evaluación frecuente de signos vitales. Luego evaluar y en la mayoría de los casos alternar bolos de 500 ml dextrosa 5% y solución salina al 0.9% para el mantenimiento (2-3 ml/kg/h).

Está restringido el uso de coloides.

Anemia: adultos y niños deben ser transfundidos si la concentración de hemoglobina cae por debajo de 7 g/dl. Utilizar sangre fresca o concentrado de eritrocitos. En las embarazadas la anemia es una complicación importante.

Dosis recomendada: 10 ml de concentrado de eritrocitos o 20 ml de sangre entera por kg de peso corporal en 4 h (37). Para mayor información revisar Guía de Práctica Clínica (GPC): Transfusión de sangre y sus componentes.(55)

Sangrado espontáneo y coagulopatías: transfundir con sangre entera fresca filtrada (crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, si está disponible); administrar inyección de 10 mg de vitamina K.(38)

Convulsiones generalizadas se presentan en más del 80% de los niños en la admisión y se repiten en la mayoría ($>60\%$) de los niños durante la hospitalización; 30% de ellos tienen estado epiléptico.(38)

Tratar las convulsiones con una benzodiazepina (diazepam o midazolam intravenosos). Si el episodio convulsivo persiste más de 10 min tras la primera dosis, se administra una segunda dosis de diazepam o midazolam.(38) El midazolam pueden administrarse por la vía oral, sublingual o intranasal.(56)

- El tratamiento de las convulsiones con diazepam puede ser: intravenoso (0,3 mg/kg en bolo administrado lentamente durante 2 min) o rectal (0,5 mg/kg).
- Es posible sustituir el diazepam por midazolam (misma dosis) por vía intravenosa u oral. Considerar que el midazolam puede causar depleción por depresión respiratoria (garantizar soporte ventilatorio).

Cuando las convulsiones no se detienen después de dos dosis de diazepam, se considera que el paciente está en crisis convulsiva y debe ser tratado con:

- Fenitoína (dosis de carga de 18 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día durante 48 h).
- Si no se dispone de fenitoína o esta no controla las convulsiones, se administrará fenobarbital (dosis de carga de 15 mg/kg en inyección intramuscular o intravenosa lenta, seguida de una dosis de 5 mg/kg/día durante 48 h). Las dosis altas de fenobarbital (20 mg/kg) puede producir depresión respiratoria y aumentar el riesgo de muerte, por lo que es necesario monitorizar cuidadosamente la respiración y estar preparado para instaurar ventilación a presión positiva con bolsa autoinflable, o ventilación mecánica, en caso de que el paciente no respire adecuadamente.(46)

Acidosis metabólica: excluir o tratar la hipoglicemia, hipovolemia y septicemia. Si es grave, agregar hemofiltración o hemodiálisis.
28 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

esión renal aguda: excluir causas pre-renales, verificar el equilibrio de líquidos y sodio urinario; si hay insuficiencia renal establecida, añadir hemofiltración o hemodiálisis, o si no está disponible, diálisis peritoneal.(37)

La insuficiencia renal por necrosis tubular aguda es una importante manifestación de la malaria grave, sobre todo en adultos y niños mayores.(48)

Edema agudo pulmonar: colocar al paciente en un ángulo de 45°, administrar oxígeno, se debe individualizar la terapia con un diurético de acuerdo con la respuesta del paciente, se puede utilizar furosemida a 0,6 mg/kg, (dosis para adultos: 40 mg), en inyección intravenosa. Si no hay respuesta, aumentar la dosis a 100 mg hasta un máximo de 200 mg en intervalos de media hora. Además, es necesario suspender la administración de líquidos intravenosos y asegurar la vía aérea.(37,38)

En los casos de niños e infantes: furosemida, dosis inicial 1-2 mg/kg cada 6-12 horas. La dosis máxima es de 6 mg/kg/ día repartidos en 3 o 4 administraciones.

En neonatos: furosemida 1-2 mg/kg IV o IM cada 12-24 horas.

Choque: sospechar septicemia, hacer toma de muestra de sangre para cultivos; dar antimicrobianos parenterales de amplio espectro y corregir los disturbios hemodinámicos.

Estado grave de pérdida de conciencia (malaria cerebral): mantener la vía aérea permeable, colocar al paciente en decúbito lateral, excluir otras causas tratables de coma (hipoglicemia, meningitis bacteriana). La meningitis se descarta por punción lumbar, y si este procedimiento está contraindicado el paciente debe recibir tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.(37,38)

Pruebas de laboratorio: ver numeral 10.5.2.

- Los exámenes de laboratorio que se deben solicitar para el control en UCI son: gota gruesa con recuento parasitario (cada 12 horas), glucosa (cada 4 - 6 h), hematocrito o hemoglobina (diariamente). Cada 2 o 3 días: urea y creatinina; electrolitos (de acuerdo con la evolución del paciente); sin embargo, otros exámenes pueden requerirse según el estado del paciente pudiendo demorar horas o incluso días, como puede ser el caso de los resultados de LCR o hemocultivo. (1,37) Determinar grupo sanguíneo y preparar sangre compatible para transfundir si fuera necesario en caso de hemoglobinuria.(48)
- Si no se puede realizar la confirmación parasitológica de malaria en el momento del ingreso del paciente, se debe realizar la lámina de gota gruesa y extendido, y proceder a iniciar el tratamiento de malaria grave basándose en el cuadro clínico, comprobar la respuesta terapéutica, tanto clínica como parasitológica.(37)

10.8.2. Tratamiento farmacológico específico de la malaria grave

Si no se dispone de las condiciones requeridas para la atención del paciente con malaria grave, administrar el tratamiento utilizando sólo uno de los siguientes fármacos, de acuerdo a disponibilidad del medicamento, considerando el presente orden de preferencia para niños < 6 años: artesunato intramuscular, arteméter intramuscular o quinina intramuscular. Para los niños mayores y adultos, las opciones de tratamiento recomendadas previa referencia, en orden decreciente de preferencia, son las inyecciones intramusculares de artesunato, arteméter o quinina, en las siguientes dosis:

Artesunato IM, 2,4 mg/kg

Arteméter IM: Dosis 3,2 mg/Kg al ingreso, luego 1,6 mg/ Kg día.

Quinina IM, 20 mg/kg (dividido en 10 mg/kg en cada muslo)

- El tratamiento inicial de elección para la malaria grave es el artesunato por alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas terapéuticas con rápida eliminación de los parásitos, por ser bien tolerado y tener pocos efectos.(52)
- El tratamiento antipalúdico se administra por vía parenteral durante un mínimo de 24 h, aunque el paciente pueda tolerar la medicación oral antes. Se utiliza sólo uno de los esquemas que se encuentran en la tabla 8 de acuerdo con la disponibilidad del medicamento y considerando el presente orden de preferencia.
- Es necesario monitorizar la respuesta al tratamiento con la medición de la densidad parasitaria cada 12 a 24 h.
- Después de la terapia parenteral cuando el paciente se ha recuperado y tolera la vía oral, se completa un ciclo de arteméter más lumefantrina por 3 días más primaquina. La primaquina se debe ajustar según la especie parasitaria y de acuerdo con la condición clínica del paciente (disfunción de órganos: renal y hepática). La primaquina no se debe administrar en menores de 5 kg, menores de 6 meses, mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, personas con deficiencia de G6PD y pacientes con disfunción hepática.(1)

Tabla 8. Tratamiento de malaria grave: antimaláricos parenterales.

Primera opción	Medicamento	Peso corporal (Kg)	mg/Kg/dosis	Hora 0	Hora 12	Hora 24 (se puede administrar hasta por 7 días, máximo)
	Artesunato ampolla (60mg/ml, 1ml)	Menos de 20 Kg	3	1 dosis	1 dosis	1 dosis
Más de 20 Kg		2,4	1 dosis	1 dosis	1 dosis	

Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 29

Segunda opción	Medicamento	Peso corporal (Kg)	mg/Kg/dosis	momento del ingreso	a las 24 horas	2-5 días (tiempo máximo)
	Arteméter ampolla (80mg/ml, 1ml)	Dosis de carga	3,2	1 dosis	No aplica	
Dosis de mantenimiento		1,6	No aplica	1 dosis	1 dosis/día/5 días	

Tercera opción	Medicamento	Peso corporal (Kg)	mg/Kg/dosis	Hora 0	Horas 8 – 16 – 24 – 32 - 48
	Quinina (ampolla 600mg/2ml)	Dosis de carga	20	1 dosis	No aplica
Dosis de mantenimiento		10	No aplica	1 dosis cada 8 horas hasta las 48 horas desde la primera dosis	

Fuente: World Health Organization, 2015.(1) Ministerio de Salud Pública, 2014.(3) World Health Organization, 2012.(37)

Elaboración propia

- Artesunato intravenoso (IV) o intramuscular (IM), se administra durante al menos 24 h y máximo 7 días, a una dosis de 3 mg/kg/dosis en niños de menos de 20 kg y 2,4 mg/kg/dosis en pacientes de más de 20 kg, hasta que el paciente tolere la medicación vía oral. Se prefiere siempre la vía IV, sin embargo, la vía IM se utiliza en lugares en los que existan limitaciones para tratamiento de malaria grave y hasta llegar a un establecimiento de salud con condiciones o disponibilidad adecuada.(1) Se trata por vía oral con arteméter más lumefantrina por 3 días completos y se administra primaquina según la especie parasitaria y de acuerdo con la condición clínica del paciente (función hepática). La primaquina no se debe administrar en menores de 5 kg, menores de 6 meses, mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, personas con deficiencia de G6PD y pacientes con disfunción hepática.(1,9)
- El artesunato parenteral se puede administrar una vez al día máximo por 7 días hasta que el paciente maneje la vía oral. La solución se diluye en 5 ml de dextrosa al 5% y se aplica en bolo por inyección IV o IM en el muslo anterior, como tratamiento previo cuando se va a transferir al paciente. La solución debe prepararse antes de cada administración y no se debe guardar. Cuando el paciente recupera la vía oral, se pasa a arteméter más lumefantrina, y primaquina, que no se administra en caso de falla hepática.(37)
- Arteméter IM: Dosis 3,2 mg/kg al ingreso, después de 4 horas administrar 1,6 mg/kg día. (fase de impregnación en las primeras 24 horas); este medicamento se puede suministrar por un máximo de 5 días o hasta que el paciente tolere la vía oral.
- Quinina IV: dosis de carga: 20 mg /kg pe y dosis de mantenimiento 10 mg/ kg pc a intervalos de 8 h a partir de la primera dosis y máximo por tres días o hasta que el paciente tolere la vía oral.(1)
- Cada dosis de quinina parenteral debe administrarse como una infusión lenta y a velocidad controlada, diluida en solución dextrosa al 5 % e infundir a una velocidad que no debe exceder 5 mg sal/Kg por hora. La quinina IV se debe administrar simultáneamente con la clindamicina IV a razón de 10mg/kg de peso corporal por dosis, la dosis subsecuente se administrará cada 12 horas por 7 días máximo. Luego de las 48 horas de administración parenteral de quinina, si el paciente recupera la conciencia se administra por vía oral tratamiento de primera línea de acuerdo con la especie parasitaria (P. falciparum IP. vivax). Si el paciente no recupera la conciencia se puede administrar quinina máxima por 7 días (bajar la dosis a 5mg/kg cada 8 horas).
- Si no se puede administrar quinina en infusión IV, se usa la inyección IM en la misma dosis, en la cara anterior del muslo. Cada dosis para inyección IM se diluirá en solución salina normal (0,9%) a una concentración de 60 a 100 mg/ml inyectando en dos sitios diferentes para evitar un gran volumen en un solo sitio.
- La dosis de derivados de la artemisinina no debe ajustarse en pacientes con disfunción de órgano vital. Sin embargo, la quinina se acumula en la disfunción grave de órgano vital. Si un paciente con malaria grave tiene lesión renal aguda que persiste o no hay ninguna mejora clínica en 48 h, administrarse quinina a una dosis de 10 mg/kg de pe cada 12 h. Los ajustes de dosis no son necesarios si los pacientes reciben hemodiálisis o hemofiltración.(48)
- A las mujeres embarazadas con malaria grave debe administrarse medicamentos antipalúdicos parenterales en dosis completas sin demora. El artesunato parenteral es el tratamiento de elección en todos los trimestres. Si no está disponible el artesunato entonces se administra quinina parenteral en dextrosa al 5%. Se debe buscar atención especializada respectiva tanto para la mujer embarazada como para el producto de la gestación; además, controlar frecuentemente la glucosa en la sangre.(1,5,37)

Ver algoritmo de tratamiento en la figura 6.

10.9. Criterios de internación

- Paciente con signos o síntomas de malaria complicada debe ser hospitalizado.(1)
30 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

- Condiciones geográficas de difícil acceso a los servicios de salud e intensidad de transmisión epidemiológica, se considerará la hospitalización para asegurar la adherencia al tratamiento y la cura radical.
- Pacientes positivos para malaria en mal estado general.
- Pacientes con deficiencia de G6PD, desnutridos, embarazadas, con infección respiratoria aguda, coinfección e inmuno suprimidos.
- Niños menores de 6 meses.
- Pacientes que no toleran la vía oral.

10.10. Criterios de referencia y contrarreferencia de los pacientes con malaria

El riesgo de muerte por malaria grave es mayor en las primeras 24 horas, si el tiempo de tránsito entre remisión y llegada a un establecimiento de salud es mayor a 6 horas, se recomienda que los pacientes -particularmente niños-, sean tratados con una primera dosis de los tratamientos recomendados (artesanato IM o arteméter IM o quinina IM) antes de referir.(1)

El riesgo de muerte en los pacientes con malaria grave depende de la especie de parásito infectante, el número de sistemas afectados, el grado de disfunción de órganos vitales, edad, inmunidad de base, comorbilidad y tratamiento adecuado.

De acuerdo con la norma técnica del subsistema de referencia, derivación, contrarreferencia, referencia inversa y transferencia del Sistema Nacional de Salud, promueve que los pacientes tengan el acceso inmediato y la continuidad de la atención en los niveles de mayor complejidad. (55)

Referencia
En establecimientos donde no cuente con medicamentos específicos para malaria debe referirse a un establecimiento que cuente con ellos. En caso de malaria grave se debe referir o transferir a los pacientes a un establecimiento de salud de complejidad mayor según corresponda, cuando el paciente presente uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">- Disfunción de órgano vital (distress respiratorio, ictericia, coluria, oligoanuria, estado de coma, etc.).- Caso confirmado con hiperparasitemia: $\geq 100\ 000$ parásitos/μl ($\geq 2\%$ de glóbulos rojos parasitados).- Embarazadas.- Niños con peso < 5 Kg.- Pacientes inmunosuprimidos y comorbilidades.
Contrarreferencia
El criterio para realizar la contrarreferencia es que el paciente se encuentre sin disfunción de órgano vital o que haya superado su cuadro inicial agudo.

10.11. Viajeros no inmunes

En el Ecuador la quimioprofilaxis para viajeros no inmunes que se desplazan a una zona endémica para

malaria no está indicada como un lineamiento nacional. Se recomienda no usar quimioprofilaxis para evitar la aparición de poblaciones de parásitos resistentes a los medicamentos que están en uso en el país.

El personal de salud debe informar al viajero la gravedad de la enfermedad, además debe indicar los síntomas para que esté alerta en el caso de presentar alguno de ellos desde ese momento hasta tres semanas después de la estadía en una zona de riesgo, en cuyo caso debe acudir al establecimiento de salud más cercano en busca de diagnóstico y tratamiento para malaria.

Por lo tanto, las personas que se desplacen a un lugar donde hay transmisión de malaria deben tener presente las medidas preventivas para evitar la picadura infectante del mosquito que principalmente sucede desde las primeras horas del atardecer cuando el Anopheles hembra es más activo en buscar su alimento. Las medidas preventivas que se deben informar a los viajeros son:

- Uso de camisa manga larga y pantalón con bota larga con el fin de brindar protección (barrera física). Se prefiere ropa de color claro, materiales frescos y que no sea ajustada.
- Uso de toldo tratado con insecticida de larga duración si va a pernoctar en la zona.
- Colocar de malla en ventanas y puertas. Si no dispone se deben mantener cerradas en la noche.
- Los repelentes que contienen DEET (N, N-dietil-3-metilbenzamida), IR3535 (3-[N-acetil-N-butil]-éster etil ácido aminopropiónico) o Icaridina (ácido-1 piperidinecarboxílico, 2-(2-hidroxiethyl)-1-metilpropylester) se pueden aplicar a la piel expuesta o la ropa de vestir y debe usarse de conformidad estricta con las instrucciones de la etiqueta del producto. Hay evidencia sobre restricción del uso de estos repelentes en embarazadas siempre y cuando se utilicen de acuerdo a las instrucciones de la etiqueta del producto.(57)
- Para los repelentes químicos con DEET la concentración mínima indicada es 30%. No se recomienda utilizar repelente en niños menores de 2 meses.
- Los repelentes con principio activo DEET o picaridina son seguros en mujeres embarazadas y en lactantes, sin embargo, el uso de los repelentes en spray debe hacerse en áreas abiertas para evitar que sea inhalado.
- El repelente debe ser aplicado en piel intacta.
- El repelente recomendado para la ropa es la permetrina.
- No se recomienda reaplicar repelente en niños, por lo tanto, no se debe usar repelente combinado con protector solar porque el bloqueador exige reaplicación.
- El repelente tópico tiene presentación en barra, spray, cremas, líquidos y parches. Sin embargo, para aplicar a niños, es indicado que el adulto aplique repelente

Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 31

en spray en sus manos y luego lo aplique en la piel expuesta al niño. No se aplica repelente de insectos a niños en manos, ojos, boca o en piel irritada o cortada, tampoco se deben usar productos que contengan aceite de eucalipto de limón (OLE) o para-mentano-diol (PMD) en niños menores de 3 años.(58)

- Si después de dos semanas de haber permanecido en zona endémica se presentan síntomas compatibles con malaria (escalofrío, fiebre y sudoración), el paciente debe solicitar atención médica y debe realizarse un examen parasitológico.(59)

10.12. Farmacovigilancia

Aunque la información sobre la seguridad de los medicamentos antimaláricos recomendados en la actualidad se apoya en una base de pruebas robusta elaborada con el apoyo de miles de participantes que principalmente realizan ensayos clínicos, es importante tener presente que en ocasiones raras se pueden presentar reacciones adversas graves que no son detectables en estudios de este tamaño. Estas reacciones adversas principalmente ocurren en niños pequeños, mujeres embarazadas o en pacientes con comorbilidad.

Por lo tanto, estas raras pero graves reacciones adversas son detectables en estudios prospectivos fase IV postcomercialización o sistemas de farmacovigilancia basados en la población.(1)

En el reglamento vigente para el funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia define la reacción adversa a medicamentos (RAM), como la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. Se considera sinónimos de RAM: efecto indeseado, efecto adverso y enfermedad iatrogénica.(60)

Los pasos para la notificación de una reacción adversa en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia son:

- Se le da indicación al paciente que en caso presentar reacciones adversas cuando tome su medicación, las anote y contacte a su médico.
- El paciente y/o personal de salud debe llenar la Ficha Amarilla, que corresponde a la ficha de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos disponible en página web del Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) (ver anexo 6) y enviarla al correo: farmaco.vigilancia@controlsanitario.gob.ec (61)

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia recibe, analiza y evalúa e ingresa la información a la Base de Datos Nacional de Sospechas RAM. Posterior a ello envía la información necesaria al notificador.

Los datos personales de los pacientes y notificadores enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia son confidenciales.

10.13. Seguimiento de casos

El seguimiento de casos de malaria con evaluación de la respuesta clínica y parasitológicas se debe realizar para todas las especies parasitarias que infectan al hombre. Los días de seguimiento para malaria por *P. falciparum* y *P. malariae* son los días 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28; mientras que para la malaria por *P. vivax* y *P. ovale* son día 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 42, 60, 90, 120.

Se recomienda un seguimiento de 28 días como mínimo para los medicamentos con vidas medias de eliminación de menos de 7 días (derivados de la artemisinina, cloroquina y quinina). Para los medicamentos con mayor vida media de eliminación se requiere periodos de seguimiento mayores de hasta 42 días.

La evaluación de la proporción de pacientes que todavía tienen parásitos en el día 3, se realiza con el fin de detectar lo que se considera la primera señal de resistencia a la artemisinina. El seguimiento de falla terapéutica de la primaquina para la curación radical de *P. vivax*, *ovale* y *malariae*, varía en la literatura de 3 a 12 meses.(62)

La respuesta al tratamiento se clasifica en:

- **Falla terapéutica temprana:** presencia de formas asexuadas.

Signos de peligro o malaria grave en el día 1, 2 o 3, en presencia de parasitemia.

Parasitemia en el día 2 mayor que en el día 0, independientemente de la temperatura axilar.

Parasitemia en el día 3 con temperatura axilar $\geq 37,5$ C.

Parasitemia en el día 3 $> 25\%$ que la densidad parasitaria del día 0.

- **Falla terapéutica tardía:** presencia de formas asexuadas.

Fracaso clínico tardío: signos de peligro o malaria grave en presencia de parasitemia en cualquier día entre los días 4 y 28 en pacientes que previamente no cumplen alguno de los criterios de fracaso del tratamiento temprano; y la presencia de parasitemia en cualquier día entre el día 4 y día 28 con temperatura axilar $> 37,5$ ° C en pacientes que previamente no cumplen alguno de los criterios de fracaso del tratamiento temprano.

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

- **Respuesta clínica y parasitológica adecuada:** presencia de formas asexuadas.

32 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

Ausencia de parasitemia en el día 28, independientemente de la temperatura axilar, en pacientes que previamente no cumplió alguno de los criterios anteriores. (62)

La información recolectada del seguimiento de casos debe aportar información sobre la calidad del dato inicial, identificación del caso, tratamiento prescrito, adherencia, sintomatología clínica, aclaramiento parasitario y búsqueda de colaterales (personas del núcleo familiar o la comunidad). En el país, desde el año 2011 se implementó la ficha de investigación epidemiológica y seguimiento de casos de malaria, que ha sido actualizada y consta en el Anexo 4. Ver flujograma de diagnóstico, notificación y seguimiento de casos en la figura 2 y gestión de la información (SIVEALERTA, SIVEMA) en la figura 3.

10.14. Programa de implementación

1. **Documento:** Protocolo de diagnóstico y tratamiento

2. **Responsables de la implementación:**

Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública: Dirección Nacional de Estrategias de Promoción y Control, y Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud.

3. **Socialización:**

- Publicación del protocolo y el acuerdo ministerial en el catálogo del Ministerio de Salud Pública.
- Envío de memorandos mencionando la dirección electrónica donde se encuentra el protocolo, dicho envío se hace a través del Sistema de Gestión Documental Quipux a las Subsecretarías y Coordinaciones del Ministerio de Salud Pública, a las entidades adscritas, a los establecimientos de educación superior que impartan Ciencias de la Salud y a las Coordinaciones Zonales de Salud para que éstas últimas socialicen a los diferentes distritos y establecimientos de salud.
- Envío de los documentos normativos a la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada (ACCESS), a los establecimientos de educación superior que impartan Ciencias de la Salud (solo los relacionados

con el tema), a las Coordinaciones Zonales de Salud, para que a su vez envíen a los diferentes distritos, así como a otros establecimientos de la Red Pública Integral de Salud y de la Red Privada Complementaria.

4. Talleres de planificación de socialización y capacitación:

- En un primer momento se realizan talleres del nivel nacional a las Coordinaciones Zonales y Direcciones Distritales de Salud:
- Dirigido a: Direcciones Zonales de Vigilancia en Salud Pública y Direcciones Zonales de Provisión y Calidad de los Servicios de Salud.
- Direcciones Distritales de Salud: Unidad Distrital de Vigilancia de la Salud Pública y Unidad Distrital de Provisión y Calidad de los Servicios de Salud.
- En un segundo momento y en un plazo máximo de tres meses las direcciones distritales de salud capacitan a:
- El 100% de los establecimientos de salud incluyendo la Red Pública Integral de Salud y la Red Privada Complementaria.
- Los talleres tendrán el apoyo del nivel zonal o nacional.

Herramientas para la capacitación: protocolo de diagnóstico y tratamiento de malaria, proyector, computador, pizarra y marcadores borrables.

Contenidos de la capacitación:

- Presentación estructurada del protocolo: 90 minutos, adicional un taller de reforzamiento: 30 minutos. A través de la proyección digital se indicarán las secciones del protocolo y el propósito de su inclusión. El taller se realiza a través de preguntas y respuestas para aclarar dudas que surjan durante las presentaciones.
- Temas técnicos: generalidades, diagnóstico clínico-epidemiológico y por laboratorio, definición de caso y notificación: 2 horas. Acción de los medicamentos, tratamiento de la malaria no complicada y complicada: 2 horas.

Taller: Estudio de casos, trabajo en grupo. Duración: 2 horas.

- Identificación de posibles barreras para la adecuada implementación (FODA) y propuestas para minimizarlas por parte de los participantes (barreras de atención, conocimientos, actitudes y prácticas de profesionales de la salud, acceso y puesta en marcha del protocolo en los establecimientos de salud en todos los niveles). Se realiza a través de lluvia de ideas: cada aportante debe dar por lo menos una posible solución. Duración: 2 horas.
- Dudas y aspectos no asimilados: actividad que se lleva a cabo a través de preguntas clave con desarrollo de su solución por parte de un participante al auditorio. Se da el apoyo técnico y aclaraciones por parte de los facilitadores del taller: duración: 1 hora.
- Evaluación (ver monitoreo y evaluación de las capacitaciones, primer indicador)

Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 33

10.15. Indicadores

Indicador 1

Norma: Todo caso sospechoso de malaria o paludismo, debe tener acceso al diagnóstico y tratamiento en menos de 72 horas desde el inicio de los síntomas.

Indicador: Porcentaje de casos de malaria con acceso a diagnóstico y tratamiento en menos de 72 horas desde el inicio de los síntomas.

Fórmula: Número de casos de malaria con acceso a diagnóstico y tratamiento en menos de 72 horas desde el inicio de los síntomas / Número total de casos de malaria.

Resultado por 100.

Umbral: 100% de cumplimiento.

Indicador 2:

Norma: Todo paciente diagnosticado con malaria, debe recibir tratamiento antimalárico específico, oportuno y adecuado.

Indicador: Porcentaje de pacientes con malaria que recibe tratamiento antimalárico específico, oportuno y adecuado.

Fórmula: Número de pacientes con malaria que recibe tratamiento antimalárico específico, oportuno y adecuado / Número total de casos de malaria. Resultado por 100.

Umbral: 100% de cumplimiento.

Indicador 3:

Norma: Todo caso confirmado de malaria debe ser notificado en menos de 24 horas, posteriores al diagnóstico parasitológico.

Indicador: Porcentaje de casos de malaria notificados en menos de 24 horas posteriores al diagnóstico parasitológico.

Fórmula: Número de casos de malaria notificados en menos de 24 horas posteriores al diagnóstico parasitológico / Número total de casos de malaria. Resultado por 100.

Umbral: 100% de cumplimiento.

Indicador 4:

Norma: A todo paciente diagnosticado y tratado por malaria se debe realizar la investigación epidemiológica y seguimiento del caso, los días 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 para *P. falciparum*.

Indicador: Porcentaje de casos de malaria por *P. falciparum* con adecuada investigación epidemiológica y seguimiento del caso de acuerdo a la especie parasitológica.

Fórmula: Número de casos de malaria por *P. falciparum* con adecuada investigación epidemiológica y seguimiento del caso / Número total de casos de malaria por *P. falciparum*. Resultado por 100.

Umbral: 100% de cumplimiento.

Indicador 5:

Norma: A todo paciente diagnosticado y tratado por malaria se debe realizar la investigación epidemiológica y seguimiento del caso los días 0,1,2, 3, 7,14,21,28,42, 60, 90,120 para *P. vivax*.

Indicador: Porcentaje de casos de malaria por *P. vivax* con adecuada investigación epidemiológica y seguimiento del caso de acuerdo a la especie parasitológica.

Fórmula: Número de casos de malaria por *P. vivax* con adecuada investigación epidemiológica y seguimiento del caso / Número total de casos de malaria por *P. vivax*. Resultado por 100.

Umbral: 100% de cumplimiento.

11. Símbolos y abreviaturas

%:	porcentaje
<:	menor
=:	igual
>:	mayor
≥:	mayor o igual
°:	grados
°C:	grados Celsius
μl:	microlitro
dl:	decilitro
g:	gramos
h:	hora
kg:	kilogramos
l:	litro
m ² :	metros cuadrados
mEq:	miliequivalentes
mg:	miligramos
ml:	mililitro
mmol:	milimol
pc:	peso corporal
x:	multiplicación
AINE:	Antiinflamatorio no esteroideo
ATC:	(Acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system). Sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química
CID:	Coagulación Intravascular Diseminada
CIE:	Clasificación Internacional de Enfermedades
CQ:	Cloroquina
ARCSA:	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria
CYP1A2:	Citocromo P450 1A2
CYP2A6a:	Enzima cytochrome P450 2A6
CYP2D6:	Complejo enzimático citocromo P450
CYP3A4:	Enzima citocromo P450 3A4
DDD:	Dosis Diaria Definida
DEET:	N-dietil-3-metilbenzamida
FT:	Falla Terapéutica
FODA:	fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas
GPC:	Guías de Práctica Clínica
G6PD:	Glucosas 6 Fosfato Deshidrogenasa
IC:	Intervalo de Confianza
IM:	intramuscular
IMC:	índice de masa corporal
INSPI:	Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública
IR3535:	3-[N-acetil-N-butil]-éster etil ácido aminopropiónico
IV:	intravenoso
LAC:	Laboratorio de Análisis Clínico
LAMP:	(Loop Mediated Isothermal Amplification). Amplificación isotérmica mediada por bucle
MSP:	Ministerio de Salud Pública
MTILD:	Mosquiteros Tratados con Insecticida de Larga Duración
OMS:	Organización Mundial de la Salud

OLE:	Aceite de eucalipto de limón
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PC:	Peso corporal
PCR:	(Polymerase Chain Reaction). Reacción en cadena de la polimerasa
PDR:	Pruebas de Diagnóstico Rápido
PMD:	Para-mentano-diol
QTC:	QT corregido, tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T corregido
RAM:	Reacción Adversa a Medicamentos
RDACCA:	Registro Diario Automatizado de Consultas y Atenciones ambulatorias
RR:	Riesgo Relativo
SAI:	(Sine Alter Indication). Sin otra indicación
SIVE:	Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica
SIVEMAE:	Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Malaria
SNEM:	Servicio Nacional de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores Artrópodos
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TCA:	Terapia Combinada basada en la Artemisinina
VIH/SIDA:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana/ Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

12. Referencias

- World Health Organization. Guidelines for the treatment of Malaria [Internet]. Third. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/malaria-terminology/en/>
- Foundation for Innovative New Diagnostics (institution). Malaria, rapid diagnostic tests. An implementation guide [Internet]. Geneva: FIND; 2013. 88 p. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/243817/malaria_rdt_implementation_guide2013.pdf
- Ministerio de Salud Pública. Manual de procedimientos del Subsistema de Vigilancia Epidemiológica alerta acción SIVE - ALERTA [Internet]. Quito; 2014. 266 p. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
- Carmona-Fonseca J, Arango-Flórez EM. Primaquina, gametocitemia de Plasmodium y bloqueo de transmisión: ineficacia del actual régimen de dosificación. 2012;15(1):14-21. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/1641/1521>
- World Health Organization (Institution). Malaria in pregnancy [Internet]. Geneva; 2015. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/mpac/mpac-sept2015-erg-mip-report.pdf>
- Negreiros S, Farias S, Viana GMR, Okoth SA, Udhayakumar V, Santelli ACF e S, et al. Efficacy of Chloroquine and Primaquine for the Treatment of Uncomplicated Plasmodium vivax Malaria in Cruzeiro do Sul, Brazil. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2 de noviembre de 2016 [citado 4 de junio de 2017];95(5): 1061-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27549633>
- Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. Sinclair D, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 25 de octubre de 2013 [citado 2 de junio de 2017]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008492.pub3>
- Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, Sinclair D, Garner P. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic áreas: any drug regimen versus placebo or no treatment. En: Garner P, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 2 de junio de 2017]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000169.pub3>
- Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. En: Sinclair D, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [citado 2 de junio de 2017]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005967.pub4>
- Hendriksen ICE, Mtove G, Kent A, Gesase S, Reyburn H, Lemnge MM, et al. Population pharmacokinetics of intramuscular artesunate in African children with severe malaria: implications for a practical dosing regimen. Clin Pharmacol Ther [Internet]. mayo de 2013 [citado 2 de junio de 2017];93(5):443-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511715>
- Zaloumis SG, Tarning J, Krishna S, Price RN, White NJ, Davis TME, et al. Population pharmacokinetics of intravenous artesunate: a pooled analysis of individual data from patients with severe malaria. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol [Internet]. 5 de noviembre de 2014 [citado 2 de junio de 2017];3(11):e145. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372510>
- Okebe J, Eisenhut M. Pre-referral rectal artesunate for severe malaria. En: Okebe J, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 2 de junio de 2017]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009964.pub2>
- PAHO/WHO. ICD 10 en línea, Volumen 1, Español Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99) [Internet]. Disponible en: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/index.htm>
- World Health Organization. Eliminating Malaria [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/eliminating-malaria/en/>
- World Health Organization. Global technical strategy for malaria 2016-2030 [Internet]. World Health Organization; 2015.

Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176712/1/9789241564991_en.pdf?ua=1
Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 35

16. World Health Organization. World malaria report 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. 210 p. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>
17. Ministerio de Salud Pública. SIVIMAE. Número de Casos por Provincia; años 2014, 2015, 2016, 2017. Quito; 2017.
18. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control. Informe de situación actual Malaria 2016. Quito; 2017.
19. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Reformar el Reglamento interno para la administración y control de activos fijos del ministerio de salud pública [Internet]. 1508/2014 Ecuador: Registro oficial 351 (10-09-2014); 2014 p. 4. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_00005108_2014_02_set.pdf
20. World Health Organization. WHO malaria terminology [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208815/1/WHO_HTM_GMP_2016.6_eng.pdf
21. Domínguez G, Santander D, Lagares A, Mendoza DL. Determinación de la mutación K76T de la proteína transportadora resistente a Cloroquina de Plasmodium falciparum (PFCRT) en individuos con malaria en una zona de transmisión moderada del Caribe colombiano. Rev Científica Salud Uninorte [Internet]. 2010;26(1):77-84. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-55522010000100009&lng=pt&nrm=.pf&tlng=es
22. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Convenio de cooperación entre el Ministerio de Salud Pública del Ecuador y la Organización Panamericana de la Salud para la participación del Gobierno del Ecuador en el fondo rotatorio regional para la adquisición de productos estratégicos de salud pública (Fondo Estratégico) [Internet]. 0003/2017, Ecuador.
23. Martínez-Salazar E, Tobón-Castaño A, Blair S, Blair S. Malaria en humanos por infección natural con Plasmodium knowlesi. Biomédica [Internet]. 1 de abril de 2012 [citado 2 de junio de 2017];32(sup1):121. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/583>
24. Ranjan R. Zoonotic Malaria - Global Overview and Research and Policy Needs. Front Public Health. Front Public Heal [Internet]. 2014;2(123):7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135302/>
25. Brasil P, Zalis MG, De Pina-Costa A, Machado A, Madureira DA, Faria da Silva A Carolina, et al. Outbreak of human malaria caused by Plasmodium simium in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. Lancet Glob Health. Lancet Glob Heal [Internet]. 2017;5:e1038-46. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X\(17\)30333-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X(17)30333-9.pdf)
26. Lalremruata A, Magris M, Vivas-Martínez S, Koehler M, Meral E, Prakasha K. Natural infection of Plasmodium brasilianum in humans: Man and monkey share quartan malaria parasites in the Venezuelan Amazon. Biomedicina [Internet]. 2015;2(9):1186-1192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588399/pdf/main.pdf>
27. World Health Organization. Severe malaria. Trop Med Int Heal [Internet]. 2014;19(1):7-131. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-severe-malaria-tmih-supplement-2014.pdf>
28. Instituto Nacional de Salud. Guía Para la Atención Clínica Integral Del Paciente. 2010; Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=1220-guia-para-la-atencion-clinica-integral-del-paciente-con-malaria&Itemid=688
29. Cholewiński M, Derda M, Hadas E. Parasitic diseases in humans transmitted by vectors. Ann Parasitol [Internet]. 2015 [citado 2 de junio de 2017];61(3):137-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26568987>
30. White NJ. Determinants of relapse periodicity in Plasmodium vivax malaria. Malar J [Internet]. 2011 [citado 2 de junio de 2017];10(1):297. Disponible en: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-10-297>
31. Sumari D, Grimberg BT, Blankenship D, Mugasa J, Mugittu K, Moore L, et al. Application of magnetic cytosmeary for the estimation of Plasmodium falciparum gametocyte density and detection of asexual stages in asymptomatic children. Malar J [Internet]. 24 de febrero de 2016 [citado 2 de junio de 2017]; 15:113. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911917>
32. Bousema T, Drakeley C. Epidemiology and infectivity of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax gametocytes in relation to malaria control and elimination. Clin Microbiol Rev [Internet]. abril de 2011 [citado 2 de junio de 2017];24(2):377-410. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482730>
33. Royal college of obstetricians and gynaecologist. Malaria in Pregnancy, Diagnosis and Treatment (Green-top Guideline No. 54B) [Internet], [citado 2 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg54b/>
34. Kwenti TE. Comparative evaluation of a rapid diagnostic test, an antibody ELISA, and a pLDH ELISA in detecting asymptomatic malaria parasitaemia in blood donors in Buea, Cameroon. Infect Dis

Poverty [Internet]. 2017;6(103). Disponible en: <https://>

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537946/pdf/40249_2017_Article_314.pdf

35. Memon FA, Ujjan ID, Memon AI, Shaikh AR, Rao AR, Naz A. Seroprevalence of transfusión transmitted infections among different blood group donors al Blood Bank LUMHS, Hyderabad. Pakistán J Med Sci [Internet]. 2017 [citado 2 de junio de 2017];33(2):443-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28523053>
36. Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. Clin Microbiol Rev [Internet], octubre de 2001 [citado 2 de junio de 2017];14(4):659-88, table of contents. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585780>
37. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento del Paludismo Grave [Internet]. Ginebra: WHO; 2013. 89 p. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241548526/es/>
38. World Health Organization. Basic malaria microscopy. Part. 1: Learner's guide [Internet]. Geneva: WHO; 2010. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9241547820/en/>
39. Ministerio de Salud Pública (institución). Tipología sustitutiva para homologar los establecimientos de salud por niveles de atención y servicios de apoyo al sistema nacional de salud [Internet]. Acuerdo ministerial 5212/2014 de 24 de diciembre Ecuador: Registro Oficial, suplemento No 428, (30-01-2015).; 2014 p. 22. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_00005212_2014_24_dic.pdf
40. World Health Organization. Universal access to malaria diagnostic testing: An operational manual. [Internet]. Vol. 12, WHO Press. Geneva: WHO; 2011. 31A p. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241502092/en/>
41. Organización Mundial de la Salud. Policy brief on malaria diagnostics in low-transmission settings [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy-brief-diagnosis-low-transmission-settings/en/>
42. SNEM. Guía operacional para el uso de pruebas rápidas para el diagnóstico de paludismo en el Ecuador. 2010. 55 p.
43. Zuluaga GC, Blair Trujillo S. Malaria: consideraciones sobre el diagnóstico. La clínica y el laboratorio. Med Lab [Internet]. 2016;16:7-8. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl107-8b.pdf>
44. Sáenz FE, Morton LC, Okoth SA, Valenzuela G, Vera-Arias CA, Vélez-Álvarez E. Clonal population expansion in an outbreak of Plasmodium falciparum on the northwest coast of Ecuador. Malar J [Internet]. 2015;14:497. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-015-1019-2>
45. Castro-Sancho JI. Malaria: una actualización. Acta méd.costarric [Internet]. 2002;44(3). Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022002000300003
46. World Health Organization. A framework for malaria elimination [Internet]. World Health Organization (Institution), editor. Geneva; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241511988/en/>
47. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Normas del Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica del Ecuador (SI VE) [Internet]. Primera ed. Quito: Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2013. 1-25 p. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/norma_sive.pdf
48. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Pautas de tratamiento en casos de malaria [Internet]. Caracas: Ministerio del Poder Popular para la Salud; 2017. 216 p. Disponible en: http://www.paho.org/ven/index.php?option=com_docman&view=download&alias=105-pautas-de-tratamiento-de-casos-de-malaria&category_slug=malaria-pautas-de-tratamiento&Itemid=466
49. Arróspide N, Hajar-Guerra G, Mora D de, Diaz-Cortéz CE, Veloz-Perez R, Gutiérrez S, et al. Alelos mutantes asociados a la resistencia a cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina en Plasmodium falciparum de las fronteras Ecuador-Perú y Ecuador-Colombia. Rev Perú Med Exp Salud Publica [Internet]. 2014 [citado 3 de junio de 2017];31(2):282-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342014000200014&script=sci_arttext
50. Tchapanian E, Sambol NC, Arinaitwe E, McCormack SA, Bigira V, Wanzira H, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lumefantrine in Young Ugandan Children Treated with Artemether-Lumefantrine for Uncomplicated Malaria. J Infect Dis [Internet]. 2016;214(8): 1243-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034953/pdf/jiw338.pdf>
51. Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D. Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane datábase Syst Rev [Internet]. 20 de enero de 2014 [citado 2 de junio de 2017];(1):CD010927. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443033>
52. Píneros JG, Blair S. Malaria y embarazo. Asoc Colomb infectología [Internet]. 2002;6(3): 168-76. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/332/347>
53. Ministerio de Salud Pública. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico [Internet]. 2014. 894 p. Disponible en: http://www.conasa.gob.ec/phocadownload/cnmb9na/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos_9na_Revision.pdf

54. Ebstie YA, Abay SM, Tadesse WT, Ejigu DA. Tafenoquine and its potential in the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria: the evidence to date. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2016;10:2387-2399. Disponible en: <https://www.dovepress.com/tafenoquine-and-its-potential-in-the-treatment-and-relapse-prevention—peer-reviewed-article-DDDT>
55. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Subsistema de referencia, derivación, contrareferencia, referencia inversa y transferencia de Sistema Nacional de Salud. Quito, Ecuador: Dirección Nacional de Normatización. [Internet]. Primera ed. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2014. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/Norma_Técnica_Subsistema_de_Referencia_y_Contrareferencia.pdf
56. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC): Transfusión de sangre y sus componentes [Internet], la ed. Quito; 2013. 130 p. Disponible en: http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/Guia_de_transfucion_de_sangre.pdf
57. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas [Internet]. 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32404&lang&lang=en
58. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (Institución). Cómo prevenir las picaduras de mosquitos [Internet]. 2017. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/zika/prevention/prevent-mosquito-bites.html>
59. Instituto Nacional de Salud. Protocolo para la vigilancia en salud pública de malaria [Internet]. Bogotá; 2010. 25 p. Disponible en: http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Documentacin/Malaria/01_Protocolo_Malaria.pdf
60. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Acuerdo Ministerial 705/2016 de 16 de agosto. Expedir el Reglamento para el Funcionamiento de Sistema Nacional de Fármaco vigilancia [Internet]. Ecuador; 2011. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dsg/migracion/00000705_2011_00000705.PDF
61. Ministerio de Salud Pública. Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos [Internet]. 2014. p. 1-2. Disponible en: <http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/08/Hoja-Amarilla.pdf>
62. World Health Organization. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy [Internet]. WHO. Geneva: World Health Organization; 2009 [citado 5 de junio de 2017]. 90 p. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241597531/en/>
63. Muñana-Rodríguez JE, Ramírez-Elias A. Escala de coma de Glasgow: origen, análisis y uso apropiado. Enfermería Universitaria. Enfermería Univ [Internet]. 2014;11(1):24-35. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=358733536005>
64. SNEM. Ficha de investigación epidemiológica y seguimiento de casos de Paludismo. 2011.
65. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. Normativa Sanitaria del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. 2016. Disponible en: <http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/08/FICHA-AMARILLA.docx>

13. Anexos

Anexo 1. Escalas de coma

Tabla 9. Escala de Glasgow

Escala aplicable a adultos y niños de más de 5 años

Escala de Glasgow del coma		
Variable	Respuesta	Puntaje
Apertura ocular	Esponánea Al sonido (al hablar) A la presión (al dolor) Ninguna No valorable	<ul style="list-style-type: none"> • 4 puntos • 3 puntos • 2 puntos • 1 puntos • NV
Respuesta verbal	Orientado Confuso Palabras improprias Sonidos incomprensibles Ninguna No valorable	<ul style="list-style-type: none"> • 5 puntos • 4 puntos • 3 puntos • 2 puntos • 1 punto • NV

Mejor respuesta motora	Obedece órdenes (comandos)	• 6 puntos
	Localiza	• 5 puntos
	De normal	• 4 puntos
	Flexión anormal	• 3 puntos
	Extensión anormal al dolor	• 2 puntos
	Ninguna	• 1 punto
	No valorable	• NV

Las tres subescalas se califican de manera individual: la apertura ocular: de 1 a 4 puntos, la respuesta verbal: de 1 a 5 puntos y la respuesta motora: de 1 a 6 puntos; y el puntaje total se obtiene con la mejor respuesta obtenida en cada una de los tres aspectos evaluados. **Modificado de:** Muñana-Rodríguez JE, Ramírez-Elias A, 2014.(63)

38 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

Tabla 10. Escala de Blantyre

La escala de Blantyre del coma es una modificación de la escala de Glasgow, aplicable a niños menores de 5 años, entre ellos los que todavía no hablan

Escala de coma de Blantyre para niños		
Variable	Respuesta	Puntaje
Respuesta motora	Localiza los estímulos dolorosos ^a	• 2 puntos
	Retira el miembro ante el estímulo doloroso ^b	• 1 punto
	Respuesta inespecífica o ausente	• 0 puntos
Respuesta verbal	Llanto apropiado	• 2 puntos
	Gemido o llanto impropio	• 1 punto
	No responde	• 0 puntos
Apertura ocular	Dirigidos (por ejemplo, sigue la cara de la madre)	• 1 punto
	No dirigidos	• 0 puntos
Total		0 a 5

a: Frotar los nudillos sobre el esternón o por encima de las cejas del paciente, b: Con un lápiz en posición horizontal, ejercer una presión firme sobre la uña del pulgar. Una puntuación < 3 significa un estado de coma. **Tomado de:** Organización Mundial de la Salud, 2012.(37)

Anexo 4. Ficha de investigación epidemiológica y seguimiento de casos de Paludismo.

DATOS: OC-19

1 N° Muestra: _____ 2 Nombre Puesto de Diagnóstico / Unidad Operativa: _____

3 Fecha Inicio Síntomas: ____/____/____ 4 Fecha toma muestra: ____/____/____

5 Nombre: _____

6 Edad: ____ () 7 Sexo: H () M () 8 Embarazada: Si () No () 9 Semanas Gestación: ()

10 Etnia del enfermo: Blanco () Indígena () Negro () Mestizo ()

11 **Procedencia del Paciente:**
 Provincia: _____ Cantón: _____
 Parroquia: _____ Localidad: _____
 Dirección: _____

12 **Lugar Probable de infección:**
 Provincia: _____ Cantón: _____
 Parroquia: _____ Localidad: _____

13 Nombre Jefe Familia: _____

14 Fecha de Examen: ____/____/____

15 Resultado: Gota Gruesa () Prueba Rápida ()

16 Diagnóstico: Plasmodium falciparum () Plasmodium vivax ()

17 Gametos: Si () No ()

18 Densidad parasitaria: Valor: _____ parásitos / µl

19 Fecha Inicio Tratamiento: ____/____/____

20 Número Teléfono o Celular del Paciente: _____

IDENTIFICACIÓN DEL ORIGEN DEL CASO:

1 Hay otros enfermos con iguales síntomas: Si () No ()

2 Donde, en: La Casa () Vecinos ()

3 En qué lugar trabaja el paciente

Provincia	Cantón	Parroquia	Localidad/Barrio
_____	_____	_____	_____

4 Ocupación / en que trabaja el paciente: _____

5 Ha visitado o dormido fuera de su comunidad en el último mes el paciente:
 Si () No ()

¿En caso de afirmación señalar, DONDE?

Provincia	Cantón	Parroquia	Localidad/Barrio
_____	_____	_____	_____

6 Resultado: 6.1 Autóctono: () 6.2 Importado ()

TRATAMIENTO PRESCRITO:

1 Recibió la prescripción gráfica / receta para la toma de los antimaláricos:
 Si () No () 2

Medicamento prescrito	Presentación	Número de tabletas (tab) o ampollas (amp) por dosis	Numero de dosis por día	Número de días	Vía de administración

Abreviatura de la droga o combinación de medicamentos: AM-LU para arteméter +Humefantrina; CQ para cloroquina; QU para la quinina; AS artesunato; PQ para primaquina.

3 Tomó la primera dosis del medicamento en presencia de personal de salud:
 Si () No ()

4 Días entre inicio de síntomas y el diagnóstico: ()

5 Días entre diagnóstico e inicio de tratamiento: ()

6 Nombre y firma del investigador: _____

7 Fecha de inicio de la investigación: ____/____/____

FICHA DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y SEGUIMIENTO DE CASOS DE PALUDISMO

Código: _____ (Nombre Puesto de Diagnóstico / Unidad Operativa + Número de la primera lámina + año)

Apellidos y Nombre del Paciente: _____

- 1 **El tratamiento prescrito es específico y adecuado para la especie parasitaria:** Si () No ()
- 2 **Ha tomado todo el tratamiento prescrito:** Si () No () Valoración día 3 para *P.fy* día 14 para *P.v.*
- 3 **Existencia del medicamento en el blíster:** Si () No () Valoración día 3 para *P.fy* día 14 para *P.v.*
- 4 **Sintomatología atribuida al medicamento:** Si () No () En el día ()
Si la respuesta es positiva llenar la tarjeta amarilla para notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia
- 5 **Sintomatología clínica:** Si () No () **Fiebre: en qué días (_____)**
Vómito: en qué días (_____)
Otros, especifique:
- 6 **SEGUIMIENTO: OBSERVAR EL TIPO DE PLASMODIUM QUE TUVO EL PACIENTE**

Día de control		6.1 Fecha de control	6.2 Número de muestra	6.3 Fecha de toma de muestra	6.4 Fecha de examen	6.5 Diagnóstico Neg/ Pf / Pv	6.6 Densidad parasitaria por µl	6.7 Presencia de gametocitos	6.8 Sintomatología clínica
Pf	Pv								
1	1	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
2	2	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
3	3	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
7	7	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
14	14	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
21	21	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
28	28	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
	42	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
	60	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
	90	___/___/___		___/___/___	___/___/___				
	120	___/___/___		___/___/___	___/___/___				

- 7 **En los controles realizados existieron resultados positivos:** Si () No () **Días:** _____

8 **Realizó Búsqueda de colaterales:** Si () No () Fecha de la búsqueda ___/___/___
Muestras () *P. falciparum* () *P. vivax* ()

Análisis del Caso - Cierre:

Detalle: Hipótesis del origen del caso, resolución de la sintomatología clínica, adherencia al tratamiento por los servicios de salud y por el paciente, aclaramiento parasitario y eficacia o falla terapéutica.

10 **Nombre y firma del investigador:** _____
Fecha final de la investigación: ___/___/___

Anexo 5. Interacciones de los fármacos antimaláricos.

Tabla 11. Interacciones de los fármacos antimaláricos

Droga antimalárica	Interacciones demostradas	Interacciones potenciales
Arteméter	Incremento de la concentración en el plasma con ketoconazol. Disminución plasmática con darunavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, nevirapina, efavirenz, etravirina y rifampicina.	Precaución con inhibidores e inductores de CYP3A4, aunque estos probablemente no tendrán un efecto grande en la actividad antimalárica, como principal efecto está el cambiar de una proporción de arteméter a dihidroartemisinina.
Artesunato	Incremento de la concentración plasmática con nevirapina.	
Cloroquina	Aumenta la concentración en el plasma con paracetamol. Reduce el metabolismo y el aclaramiento con cimetidina. Reduce la absorción con antiácidos y caolín. Reduce la biodisponibilidad de ampicilina y praziquantel; reduce el efecto terapéutico de tiroxina. Incrementa la concentración plasmática de ciclosporina. Reduce la concentración de plasma de metotrexato. Reduce la respuesta de anticuerpos a la inmunización primaria con la vacuna rábica intradérmica de células diploides humana.	Aumento de convulsiones con mefloquina. Mayor riesgo de sufrir reacciones de distonía aguda con metronidazol. Efectos antagonistas de anti-epilépticos.
Clindamicina	Absorción retardada con sales de aluminio y caolín. Prolonga los efectos de agentes bloqueadores neuromusculares y puede conducir a depresión respiratoria.	Posible antagonismo y resistencia cruzadas con macrólidos y cloranfenicol Antagonistas parasimpaticomiméticos como la neostigmina.
Dihidroartemisinina	Reduce la concentración plasmática cuando artesunato o arteméter se administra con ritonavir.	Puede resultar en disminución leve de la actividad CYP1A2.
Lumefantrina	Aumento de la concentración plasmática con darunavir, lopinavir más ritonavir, ritonavir y ketoconazol. Disminución de la concentración plasmática con mefloquina, rifampicina, efavirenz y etravirina.	Prolongación del intervalo QTc con la quinina. Precaución con fuertes inductores de CYP3A4 y fármacos con efectos cardíacos que son metabolizados por la CYP2D6 (debido a la inhibición de la CYP2D6 por la lumefantrina). Pueden reducir la eficacia de los contraceptivos hormonales.
Primaquina	Disminución de la concentración plasmática de carboxiprimaquina con quinina. Aumento de las concentraciones plasmáticas de primaquina y carboxiprimaquina con la dihidroartemisinina-piperquina, artesunato - pironaridina y cloroquina.	Efectos adversos hematológicos con mielosupresión. Fuertes inhibidores o inductores CYP2D6 se predice que reducen la eficacia. Inhibe el metabolismo del alcohol, lo que conduce a la acumulación de alcohol.

Quinina	<p>Aumento concentraciones plasmáticas con cimetidina y ketoconazol. Reduce las concentraciones plasmáticas con nevirapina, rifampicina y ritonavir. Incrementa la concentración del plasma de digoxina.</p>	<p>Omeprazol, nifedipina troleandomicina, y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de quinina, conduciendo a su acumulación. El Intervalo QTc puede ser prolongado con agentes antiarrítmicos tales como flecaínida y amiodarona Arritmias ventriculares puede ocurrir con antihistamínicos como terfenadina y fármacos antipsicóticos como tioridazina.</p>
----------------	---	---

Fuente: World Health Organization, 2015.(1) / Ministerio de Salud Pública , 2014. (53)

Anexo 6. Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos.

1. INFORMACIÓN DEL PACIENTE:				N° NOTIFICACIÓN:						
NOMBRE O INICIALES DEL PACIENTE:		EDAD:	SEXO:	PESO (Kg):	TALLA (cm):	ETNIA:	N° HISTORIA CLÍNICA:			
			F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>							
2. INFORMACIÓN SOBRE SUSPECHA DE: RAM <input type="checkbox"/> FT <input type="checkbox"/> ON <input type="checkbox"/>										
DESCRIPCIÓN DE LA RAM, FT, EM: (Enfilar las por separado)	FECHA INICIO	FECHA FIN	HISTORIA CLÍNICA RELEVANTE DEL PACIENTE: Enfermedades, diagnóstico, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio, etc.)							
3. MEDICAMENTO (S) SOSPECHOSO (S):										
NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	LOTE	FORMA FARMACÉUTICA	FECHA INICIO	FECHA FIN	DOSIS	FRECUENCIA	VÍA ADM.	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
RESULTADO DEL EVENTO ADVERSO					SEVERIDAD					
¿El evento adverso desapareció al suspender el medicamento?			Recuperado/resuelto			<input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Hospitalización prolongada <input type="checkbox"/> Requiere hospitalización <input type="checkbox"/> Atención conjunta <input type="checkbox"/> Amenaza a la vida <input type="checkbox"/> Discapacidad <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> Otra condición médica importante: _____ Codi: _____				
SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESC <input type="checkbox"/>			Recuperando/resolviendo			<input type="checkbox"/>				
¿El evento adverso desapareció al reducir la dosis del medicamento?			Recuperado/resuelto con secuela			<input type="checkbox"/>				
SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESC <input type="checkbox"/>			No recuperado/no resuelto			<input type="checkbox"/>				
¿El evento adverso reapareció al administrar de nuevo el medicamento?			Fatal			<input type="checkbox"/>				
SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESC <input type="checkbox"/>			Desconocido			<input type="checkbox"/>				
4. TRATAMIENTO:										
PACIENTE RECIBIÓ TRATAMIENTO PARA TRATAR EL EVENTO:				SI	NO	DESCONOCE	<input type="checkbox"/>			
Describa:										
5. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES O UTILIZADOS:										
NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	LOTE	FORMA FARMACÉUTICA	FECHA INICIO	FECHA FIN	DOSIS	FRECUENCIA	VÍA ADM.	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
6. INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR:										
NOMBRE D INICIALES DEL NOTIFICADOR:		PROFESIÓN:	LUGAR DE TRABAJO:	SERVICIO MÉDICO:	DIRECCIÓN:					
PROVINCIA:		TELÉFONO:		E-MAIL:						
FECHA DE REPORTE:			TIPO DE REPORTE:			ORIGEN REPORTE:				
			INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/>			AMBULATORIO <input type="checkbox"/> HOSPITALARIO <input type="checkbox"/>				

El Centro Nacional de Farmacovigilancia agradece por su reporte y le recuerda que los datos proporcionados son confidenciales.

Es fiel copia del documento que consta en el archivo de la Dirección Nacional de Secretaría General al que me remito en caso necesario.- Lo certifico en Quito, a 16 de mayo de 2019.- f.) Ilegible, Secretaría General, Ministerio de Salud Pública.

**EL CONCEJO CANTONAL DEL GOBIERNO
AUTÓNOMO DESCENTRALIZADO MUNICIPAL
DE BALAO, PROVINCIA DEL GUAYAS**

Considerando:

Que, la Constitución de la República vigente establece en el artículo 225 que el sector público comprende las entidades que integran el régimen autónomo descentralizado;

Que, la Constitución en el artículo 227, establece que la Administración Pública constituye un servicio a la colectividad que se rige por los principios de eficacia, eficiencia, calidad, jerarquía, desconcentración, descentralización, coordinación, participación, planificación, transparencia y evaluación;

Que, la Constitución en su Art. 240 manifiesta que los gobiernos autónomos descentralizados de los cantones tendrán facultades legislativas en el ámbito de sus competencias y jurisdicciones territoriales; teniendo como competencia exclusiva de planificar, regular y controlar el tránsito y el transporte público dentro de su territorio cantonal, de conformidad a lo establecido en el No 6 del Art. 264 de la Constitución; en concordancia con lo establecido en el Literal f) del Art. 55 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización.

Que el Art. 30.4 de la Ley Orgánica de Transporte Terrestre, Tránsito y Seguridad Vial, expresa que los Gobiernos Autónomos Descentralizados Regionales, Metropolitanos y Municipales, en el ámbito de sus competencias en materia de transporte terrestre, tránsito y seguridad vial, en sus respectivas circunscripciones territoriales, tendrán las atribuciones de conformidad a la Ley y a las ordenanzas que expidan para planificar, regular y controlar el tránsito y el transporte, dentro de su jurisdicción, observando las disposiciones de carácter nacional emanadas desde la Agencia Nacional de Regulación y Control del Transporte Terrestre, Tránsito y Seguridad Vial; y, deberán informar sobre las regulaciones locales que en materia de control del tránsito y la seguridad vial se vayan a aplicar.

Que la Resolución No 277-DE-ANT-2016 del 26 de junio del 2015, la Agencia Nacional de Tránsito, como órgano rector de tránsito, certificó la ejecución de la competencia en la modalidad excepcional de tricimotos para el Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Balao; la que en su Art. 2 manifiesta, que una vez asumidas las competencias por el GAD Municipal de Balao, deberá realizar un levantamiento de estudio de necesidad que justifique la creación de esta modalidad de transporte; así mismo deberá atenerse a las resoluciones emitidas por la Agencia Nacional de Tránsito, además de las consideraciones generales y lineamientos técnicos mínimo de dicha modalidad; entre las que se encuentran las resoluciones No 085-DE-ANT-2014, No 203-DE-ANT-2015; y resoluciones No 044-DIR-2014-ANT- del 28 de abril del 2014, y su reforma mediante Resolución No 030-DIR-2015-ANT- del 29 de mayo del 2015.

Que el Art. 556 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, manifiesta que las municipalidades y distritos metropolitanos, podrán aplicar las tasas retributivas de servicios públicos que se establecen en este código; por lo que mediante Ordenanza Reformatoria a la Ordenanza que Regula el cobro de tasas a los Servicios que Presta la Coordinación Municipal de Tránsito, Transporte Terrestre y Seguridad Vial de Balao, publicada en el Suplemento del Registro Oficial 842 del 16 de septiembre del 2016; reguló las tasas por los distintos servicios que presta la mencionada área municipal.

Que el Concejo Cantonal del GAD Municipal de Balao, en sesiones ordinarias celebradas los días 23 y 28 de octubre del 2015, aprobó la Ordenanza que regula el Cobro de Tasas de los Servicios que Presta la Coordinación Municipal de Tránsito, Transporte Terrestre y Seguridad Vial de Balao (CMTTTSVB); la que fue reformada en sesiones ordinarias del Concejo Cantonal del 15 y 22 de marzo del 2016, publicada en el Suplemento del Registro Oficial No 842 del 16 de septiembre del 2016.

Que mediante memorándum No 055-GAD-ATMB-2019 del 15 de marzo del 2019 el CMTTTSVB, solicitó que se apruebe tasas por adhesivos de revisión, y numeración de discos para tricimotos, que no constan en la mencionada Ordenanza.

Que a fin de concluir el proceso de regularización del servicio de transporte excepcional alternativo de tricimotos, es necesario crear mecanismos para recuperar el costo de los servicios que presta la Coordinación Municipal de Tránsito, Transporte Terrestre y Seguridad Vial de Balao, con los adhesivos de revisión, y numeración de discos para tricimotos.

En uso de las facultades que le confiere la Constitución y la Ley.

Expediente:

SEGUNDA REFORMA A LA ORDENANZA QUE REGULA EL COBRO DE TASAS DE LOS
Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 45

SERVICIOS QUE PRESTA LA COORDINACIÓN MUNICIPAL DE TRANSITO, TRANSPORTE TERRESTRE Y SEGURIDAD VIAL DE BALAO (CMTTTSVB).

Art. 1.- En el Art. 7 de la Ordenanza que Regula el Cobro de Tasas de los Servicios que Presta la Coordinación Municipal de Transito, Transporte Terrestre y Seguridad Vial de Balao (CMTTTSVB), agréguese las siguientes tasas, por adhesivos por revisión, y numero de disco de las Tricimotos:

a.- Tasa por adhesivo de revisión de tricimoto: USDS7.00;

b.- Tasa por adhesivo del número del disco de tricimoto: USD\$15.00;y,

Art. 2.- La presente reforma a la Ordenanza que Regula el Cobro de Tasas de los Servicios que Presta la Coordinación Municipal de Transito, Transporte Terrestre y Seguridad Vial de Balao (CMTTTSVB), entrará en vigencia a partir de su aprobación, publicación en la Gaceta Oficial, y sitio Web Institucional, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.

Dada y aprobada en la sala de sesiones del Concejo cantonal de Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Balao, a veintiséis de marzo del dos mil diecinueve.

f.) Dr. Luis Castro Chmboga, Alcalde del GAD Municipal de Balao.

f.) Ab. Jhonn Jiménez León, Secretario Municipal.

CERTIFICO: Que **LA SEGUNDA REFORMA A LA ORDENANZA QUE REGULA EL COBRO DE TASAS DE LOS SERVICIOS QUE PRESTA LA COORDINACIÓN MUNICIPAL DE TRANSITO, TRANSPORTE TERRESTRE Y SEGURIDAD VIAL DE BALAO (CMTTTSVB)**", fue discutida y aprobada por el Concejo Cantonal del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Balao, en sesiones ordinarias celebradas los días diecinueve y veintiséis de Marzo del dos mil diecinueve, en primero y segundo debate, respectivamente.

Balao, 26 de Marzo del 2019.

f.) Ab. Jhonn Jiménez León, Secretario Municipal.

ALCALDÍA DEL GAD MUNICIPAL DE BALAO.- Balao, 26 de Marzo del 2019, a las 15h10.- De conformidad con lo prescrito en los Artículos 322 y 324 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, Sanciono "**LA SEGUNDA REFORMA A LA ORDENANZA QUE REGULA EL COBRO DE TASAS DE LOS SERVICIOS QUE PRESTA LA COORDINACIÓN MUNICIPAL DE TRANSITO, TRANSPORTE TERRESTRE Y SEGURIDAD VIAL DE BALAO (CMTTTSVB)**", y ordenó su **PROMULGACIÓN** de conformidad con la ley.

f) Dr. Luis Castro Chiriboga, Alcalde del GAD Municipal de Balao.

SECRETARIA DEL GAD MUNICIPAL DE BALAO.- El Dr. Luis Castro Chiriboga, Alcalde del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Balao, sancionó y ordenó la promulgación de conformidad con la ley, "**LA SEGUNDA REFORMA A LA ORDENANZA QUE REGULA EL COBRO DE TASAS DE LOS SERVICIOS QUE PRESTA LA COORDINACIÓN MUNICIPAL DE TRANSITO, TRANSPORTE TERRESTRE Y SEGURIDAD VIAL DE BALAO (CMTTTSVB)**", el 26 de Marzo del dos mil diecinueve, a las quince horas con diez minutos.- **LO CERTIFICO**

Balao, 26 de Marzo del 2019.

f) Ab. Jhonn Jiménez León, Secretario Municipal.

**EL CONCEJO DEL GOBIERNO
AUTÓNOMO DESCENTRALIZADO
MUNICIPAL DE SANTO DOMINGO**

Que, el Artículo 240 de la Constitución de la República del Ecuador, se refiere a las facultades de los Gobiernos Autónomos Descentralizados, en donde establece que: "Los gobiernos autónomos descentralizados de las regiones, distritos metropolitanos,

provincias y cantones tendrán facultades legislativas en el ámbito de sus competencias y jurisdicciones territoriales. Las juntas parroquiales rurales tendrán facultades reglamentarias...";

Que, la Constitución de la República del Ecuador en su Art. 241, señala: "La planificación garantizará el ordenamiento territorial y será obligatoria en todos los Gobiernos Autónomos Descentralizados";

Que, El Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, en su Art. 54 literal a), determina que: "Son funciones del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal, promover el desarrollo sustentable de la circunscripción territorial cantonal para garantizar la realización del buen vivir a través de la implementación de políticas públicas cantonales, en el marco de sus competencias constitucionales y legales";

46 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496

Que, el mismo cuerpo legal, en su Art. 54, literales c) y e) señala que: "Son funciones del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal, establecer el régimen de uso del suelo y urbanístico; y, elaborar y ejecutar el plan Cantonal de desarrollo, el de ordenamiento territorial, y las políticas públicas en el ámbito de sus competencias y en su circunscripción territorial, de manera coordinada con la planificación nacional, regional, provincial y parroquial y realizar en forma permanente el seguimiento y rendición de cuentas sobre el cumplimiento de las metas establecidas";

Que, El Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, en el Art. 57, Atribuciones del Concejo Municipal, en su literal a) establece que: "El ejercicio de la facultad normativa en las materias de competencia del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal, mediante la expedición de ordenanzas cantonales, acuerdos y resoluciones";

Que, el mismo Art. 57, literal x) del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, establece como otra de las atribuciones: "Regular y controlar, mediante la normativa cantonal correspondiente, el uso del suelo en el territorio del cantón, de conformidad con las leyes sobre la materia, y establecer el régimen urbanístico de la tierra";

Que, en los Centros Poblados de las parroquias rurales de Santo Domingo, deben establecerse los perímetros urbanos considerados como áreas urbanas actuales;

Que, el objetivo de delimitar el área en los Centros Poblados es el de consolidar los espacios que en los últimos años se han ido configurando y en los que la población se encuentra establecida;

Que, esa acción permitirá planificar adecuadamente la dotación y distribución de la infraestructura, servicios y equipamiento urbanos de los Centros Poblados de las Parroquias rurales de Santo Domingo;

Que, con la delimitación del área urbana de los Centros Poblados, se ampliará el universo de contribuyentes en materia tributaria municipal, incorporándose al Catastro Municipal urbano, de conformidad con lo determinado en el Art. 501 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización;

Que, en el Código Municipal, Libro II Régimen de Uso del Suelo, Título III Espacio Público, Subtítulo II - Bienes Municipales, Capítulo I - Legalización de la Tenencia de Tierra de Propiedad Municipal, Parágrafo 2, el Art. 18, Delimitación de los perímetros urbanos: señala que: "Para la delimitación de los perímetros urbanos en Centros Poblados de las Parroquias Rurales de Santo Domingo, se tomará en cuenta el radio de servicios, como son: Agua potable, aseo de calles, luz eléctrica y otros de naturaleza semejante. Las limitaciones geográficas naturales y construcciones artificiales servirán para fijar, modificar, y demarcar el perímetro urbano de los Centros Poblados del sector rural, todo lo cual constará en la pertinente normativa municipal";

Que, en la Disposición General Primera del Código Municipal, Libro II, Régimen de Uso de Suelo, Subtítulo II-Bienes Municipales, Capítulo I - Legalización de la Tenencia de Tierra de Propiedad Municipal de Santo Domingo, señala: a través de ordenanzas, planes reguladores, planes de desarrollo o informes de la Dirección de Planificación y Proyectos, Control Territorial y Subdirección de Legalización de Tierras, hayan establecido o estableciere perímetros urbanos dentro de los Centros Poblados situados en el Cantón, cuyos planos hayan o sean aprobados por el Concejo Municipal, se protocolizaran ante el Notario e inscribirán en el Registro de la Propiedad Cantonal, para evitar que se inscriban títulos traslativos de dominio que no fueren otorgados por el Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santo Domingo, no obstante de lo dispuesto en el art. 417 del COOTAD;

Que, el Concejo Municipal en sesiones extraordinarias celebradas el 20 de diciembre de 1996 y 21 de febrero de 1997, conoció, discutió y aprobó la Ordenanza que Delimita el Perímetro de Nuevo Israel, la misma que fue publicada en el Registro Oficial N° 65 del 15 de mayo de 1997; y,

Que, con la aprobación del Plan de Desarrollo y Ordenamiento Territorial 2030 del cantón Santo Domingo, publicado en el Registro Oficial de 17 de junio de 2015, se estableció los nuevos perímetros urbanos de las parroquias rurales del cantón Santo Domingo;

En ejercicio de las atribuciones que le confieren los literales a) y x) del Art. 57 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización.

Expide:

LA SIGUIENTE ORDENANZA QUE DELIMITA EL PERÍMETRO URBANO DEL CENTRO POBLADO "NUEVO ISRAEL "

CAPÍTULO I

Art. 1.- UBICACIÓN GEOGRÁFICA:

CENTRO POBLADO "NUEVO ISRAEL", se encuentra ubicado al Nor-Oeste del Cantón Santo Domingo en lo que constituye Jurisdicción Cantonal y Provincial de Santo Domingo de Los Tsáchilas.

Art. 2.- DELIMITACIÓN PROYECTO DE REESTRUCTURACIÓN URBANA DEL CENTROPOBADO NUEVO ISRAEL Registro Oficial N° 496 Martes 28 de mayo de 2019 - 47

Determinase el Perímetro Urbano del **CENTRO POBLADO "NUEVO ISRAEL"**, perteneciente a la Jurisdicción Cantonal y Provincial de Santo Domingo de Los Tsáchilas, definido por los siguientes límites.

Del **Punto 1 (P1)** de coordenadas geográficas X=683418,20; Y=9972932,84; con propiedades particulares, dirección Norte hasta el **Punto 2 (P2)** de coordenadas geográficas X=683456,29, Y= 9973495,82; con Estero Agua Sucia, este punto continúa una alineación Nor-Este, hasta el **Punto 3 (P3)** de coordenadas geográficas X=684058,46 Y= 9973468,61, con Franja de Protección del Estero Agua Sucia, este punto continúa con una alineación Norte-Este, hasta el **Punto 4 (P4)** de coordenadas geográficas X=684205,38, Y= 9973408,25; con Estero sin nombre y Propiedad Particular; continúa con dirección Nor-Este hasta llegar al **Punto 5 (P5)** de coordenadas geográficas X=684381,88, Y=9973415,64; con Propiedad Particular y Estero sin nombre continúa con dirección Norte-Este **Punto 6 (P6)** de coordenadas geográficas X=684620,22, Y=9973268,84; propiedades Particulares; continúa con dirección Nor-Este hasta llegar al **Punto 7 (P7)** de coordenadas geográficas X=684876,62, Y=9973354,66; propiedades Particulares; continúa con dirección Norte-Este hasta llegar al **Punto 8 (P8)** de coordenadas geográficas X=684958,58, Y=9973424,83, con, propiedades particulares; continúa con dirección Norte-Este hasta llegar al **Punto 9 (P9)** de coordenadas geográficas X=685291,20, Y=9973220,77; con Propiedades Particulares; continúa con dirección Norte-Sur hasta llegar al **Punto 10 (P10)** de coordenadas geográficas X=685313,05, Y=9973112,41; con intersección de la vía Chone y propiedad particular con dirección Sur hasta llegar al **Punto 11 (P11)**. de coordenadas geográficas X=685312,12, Y=9972973,43; con Propiedad Particular y franja de Protección del Río Cajones; con dirección Sur-Oeste hasta llegar al **Punto 12 (P12)** de coordenadas geográficas X=685086,51, Y=9972721,49; ubicado sobre el curso del Río Cajones; continúa con dirección Sur-Oeste hasta llegar al **Punto 13 (P13)** de coordenadas geográficas X=684269,07, Y=9972523,84; ubicado sobre el la franja de Protección del Río Cajones y Calle B; continúa con dirección, hasta llegar al **Punto 14 (P14)** de coordenadas geográficas X=684098,19, Y=9972330,85; con Propiedades particulares; continúa con dirección Sur- Oeste hasta llegar al **Punto 15 (P15)** de coordenadas geográficas X=683450,45, Y=9972255,05; con Propiedad particular, continúa con la Lotización Barrio Lindo, y Río Cajones; continúa con dirección Sur-Oeste hasta llegar al **Punto 16 (P16)** de coordenadas geográficas X=683514,55, Y=9972849,30; con Propiedad Privada; continúa con dirección Sur-Oeste hasta llegar **Punto 17 (P17)** de coordenadas geográficas X=683412,65, Y=9972842,81; con Propiedad particular, e intersección de la Vía Chone; continúa con dirección Norte hasta llegar al **Punto 1 (P1)**.

Art. 3.- El límite urbano encierra una superficie de **(1'714.720,75 M2) = (171,4720 Has)**.

Art. 4.- Forma parte de esta Ordenanza el Plano Municipal N° 23-01-50-A1 que contiene el: **PROYECTO DE REESTRUCTURACIÓN URBANA DEL CENTRO POBLADO NUEVO ISRAEL**, el cual se adjunta para ser protocolizado como documento habilitante y complementario de la presente Ordenanza y para su posterior inscripción en el Registro de la Propiedad.

Art. 5.- Sustitúyase en el Código Municipal, LIBRO II -RÉGIMEN DE USO DEL SUELO, TÍTULO II - DIVISIÓN TERRITORIAL, SUBTÍTULO II - PARROQUIAS RURALES Y CENTROS POBLADOS, CAPÍTULO II -CENTROS POBLADOS, la SECCIÓN XII - CENTRO POBLADO NUEVO ISRAEL.

Art. 6.- Deróguese la Ordenanza que Delimita el Perímetro Urbano de Nuevo Israel, aprobada por el Concejo Municipal en sesiones extraordinarias celebradas el 20 de diciembre de 1996 y 21 de febrero de 1997, publicada en el Registro Oficial N° 65 del 15 de mayo de 1997.

Vigencia.- La presente Ordenanza entrará en vigencia a partir de su sanción, sin perjuicio de su posterior publicación en la Gaceta Oficial del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal del Cantón Santo Domingo, en el portal web de la Institución y el Registro Oficial.

Dada, en el Salón Legislativo del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santo Domingo, el 21 de marzo de 2019.

f.) Ing. Raúl Enrique Quezada Patiño, Alcalde del Cantón (S).

f.) Dr. Antonio Terán Mancheno, Secretario General.

CERTIFICACIÓN DE DISCUSIÓN

El infrascrito Secretario General del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santo Domingo **CERTIFICA:** que la presente Ordenanza fue discutida y aprobada en las Sesiones Extraordinaria y Ordinaria, celebradas los días 19 y 21 de marzo de 2019, respectivamente; en atención a lo que disponen los artículos 7 y 57 letra a) y el inciso tercero del Art. 322 del Código Orgánico de Organización Territorial Autonomía y Descentralización COOTAD.

Santo Domingo, 21 de marzo de 2019.

f.) Dr. Antonio Terán Mancheno, Secretario General.

ALCALDÍA DEL CANTÓN SANTO DOMINGO.-

Santo Domingo, 21 de marzo de 2019.- EJECÚTESE.-

f.) Ing. Raúl Enrique Quezada Patiño, Alcalde del Cantón
(S).

CERTIFICO, que la presente Ordenanza fue sancionada por el Ing. Raúl Enrique Quezada Patiño, Alcalde del Cantón Subrogante de Santo Domingo, el 21 de marzo de 2019.

f.) Dr. Antonio Terán Mancheno, Secretario General.

GOBIERNO AUTÓNOMO DESCENTRALIZADO MUNICIPAL DE SANTO DOMINGO.- Certifico que es fiel copia del original que reposa en nuestro archivo.- f.) Secretario General.

48 - Martes 28 de mayo de 2019 Registro Oficial N° 496