



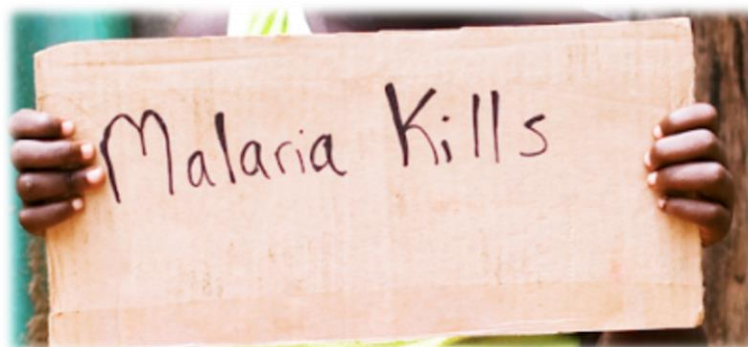
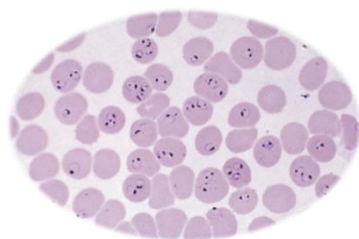
GESTIONE CLINICA DEI PAZIENTI CON MALARIA

presso

PRONTO SOCCORSO/DEA

MALATTIE INFETTIVE

TERAPIA INTENSIVA



A cura di:

Dott. E. Nicastri (INMI), Dott.ssa A. Corpolongo (INMI), Dott. E. Mirante (S. Eugenio), Dott.ssa E. Castaldo (S. Eugenio), Dott. M. Cincinnato (NOC), Dott.ssa L. Lancella (OPBG), Dott. S. Cristaldi (OPBG), Dott.ssa S. Bernardi (OPBG), Dott.ssa S. Chiurchiù (OPBG), Dott.ssa E. Boccuzzi (OPBG), Dott.ssa M. Di Giuseppe (OPBG), Dott.ssa C. Fontana (INMI), Dott.ssa C. Nisii (INMI), Dott. A. Mazzei (INMI)

Con il patrocinio di:

SIMEU – Società Italiana di Medicina d’Emergenza e d’Urgenza

SIMEUP- Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza Pediatrica

SIMIT Lazio – Società italiana Malattie Infettive e Tropicali

AMCLI-Associazione Microbiologi Clinici Italiani

SITIP- Società Italiana di Infettivologia Pediatrica

SoIPa- Società Italiana di Parassitologia

DOCUMENTO OPERATIVO PER LA GESTIONE CLINICA DEI PAZIENTI CON MALARIA

La malaria e in particolare quella da *P. falciparum*, è un'urgenza infettivologica e come tale richiede una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo ed efficace. Una diagnosi ritardata, la sottovalutazione della gravità della malattia e un trattamento non tempestivo o inappropriato sono associati ad un aumento significativo della morbilità e della mortalità.

Per assicurare una diagnosi corretta e tempestiva è importante da subito un corretto triage.

TRIAGE : valutare attivazione percorso dedicato (primo step)

considerare a rischio malaria **tutti** i pazienti con **recente viaggio in area endemica** per malaria che presentino una sintomatologia compatibile. I sintomi normalmente compaiono entro il primo mese dal ritorno da un viaggio in area endemica; ricordarsi che possono esserci incubazioni più lunghe fino ad un periodo di 6 mesi-1 anno in base al tipo di parassita e/o all'effettuazione di chemioprolissi [1].

A tal fine abbiamo creato la Tabella 1 (pag. 12) per agevolare l'identificazione delle aree endemiche oppure, si possono utilizzare i seguenti siti:

- <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2020> e successivamente in "destinations" scrivere il paese di provenienza, o
- <https://www.fitfortravel.nhs.uk/destinations>
- ricerca "malaria country profile WHO e il paese desiderato" (es. Kenya Malaria Country Profile)
- at <http://travelhealthpro.org.uk/>.

Qualora ci si trovi di fronte ad un paziente che presenti febbre e una storia di recente viaggio in zona endemica per malaria l'operatore di triage, assegnerà al paziente un codice d'urgenza (codice 1 o rosso, codice 2 o arancione, codice 3 o azzurro) e **attiverà il "percorso malaria"**, così da permettere un rapido avvio degli esami necessari alla corretta diagnosi.

Il "**percorso malaria**" comprende altre **tre tappe**:

Secondo step: individuare precocemente i fattori predittivi di gravità, visita ed esami; a tale scopo abbiamo elaborato dei criteri che consentono la stratificazione del rischio nel triage che chiameremo **Quick Adult Malaria Risk (q-ADULT-Mal-Risk)** per gli adulti e **Quick Pediatric Malaria Risk (q-PED-Mal-Risk)** per i bambini <12 aa, sulla base di scores già validati in medicina d'urgenza (Shock index, SOFA score, qSOFA score) e dei corrispettivi scores pediatrici (Shock Index Pediatric age-Adjusted, pSOFA) e dei criteri di gravità per malaria OMS 2023.

Sono entrambi composti da sette item: al primo item che contiene le motivazioni dell'attivazione del percorso malaria viene assegnato uno score di +2, agli altri sei verrà assegnato uno score di +1 (Tabella 2).

Tab 2. Quick Adult Malaria Risk e Quick Pediatric Malaria Risk (<12 aa)

q-ADULT-Mal Risk		q-PED-Mal Risk	
Febbre e recente viaggio in zone endemiche nei 60 giorni precedenti oppure domicilio in area endemica	2+	Febbre e recente viaggio in zone endemiche nei 60 giorni precedenti oppure domicilio in area endemica Per i neonati: criteri anamnestici precedenti O madre con criteri anamnestici precedenti o malaria diagnosticata	2+
GCS < 15	+1	BCS (Blantyre Come Scale) <5 o (pGCS < 15)	+1
Convulsioni	+1	Convulsioni	+1
SaO ₂ < 95% AA	+1	SaO ₂ < 95% AA	+1
PAS < 90 mmHg	+1	PAS < 80 mmHg (<70 mmHg fino ad 1 aa)	+1
FR >24	+1	FR >30 (>50 fino ad 1 aa)	+1
Ipoglicemia grave (glicemia <40mg/dl)	+1	Ipoglicemia grave (glicemia <40mg/dl)	+1

q-Adult Mal Risk/ q-PED-Mala Risk > o = 3 è predittivo di Malaria grave con assegnazione di codice 1 (rosso) o 2 (arancione) in base ai parametri vitali del paziente e alle condizioni ravvisate in sede di triage secondo criteri stabiliti nel Manuale di Triage della regione Lazio.

q-MAL Risk/q-PED-Mal Risk < a 3 è predittivo di Malaria non complicata con assegnazione del codice 3 (codice azzurro). Non è consigliabile attribuire codice 4 e 5.

- 1) **Visita:** presa in carico dal medico di pronto soccorso che effettuerà il raccordo anamnestico: sintomi, informazioni sul viaggio: paese e luoghi visitati, periodo di soggiorno, se e come è stata effettuata profilassi, patologie concomitanti, terapia domiciliare, eventuali allergie a farmaci.

L'esame obiettivo sarà incentrato sull'individuazione di eventuali segni e sintomi di gravità: ittero, segni o sintomi di insufficienza renale, di interessamento polmonare, presenza o meno di sanguinamenti (gengive, congiuntive, ematemesi/melena, ematomi), prostrazione (incapacità a stare seduti sul letto o a camminare senza ausilio), valutazione dello status neurologico mediante il GCS/BC, contrazione della diuresi, epatomegalia, splenomegalia, dolore addominale, e controllerà i parametri già rilevati e compresi nel q ADULT Mal Risk e nel q-PED-Mal- Risk

- 2) **Avvio del pannello di esami di laboratorio e strumentali (malaria Panel ematico e strumentale)** (Tabella 3) . A tal fine verrà valutata la possibilità per i PS della Regione Lazio di attivare un tasto per la richiesta degli esami ematici che contenga tutti quelli ritenuti opportuni per la diagnosi e primo screening in caso di sospetta di malaria.

Tab.3 Malaria Panel Ematico e Strumentale

MALARIA PANEL EMATICO	MALARIA PANEL STRUMENTALE
Emocromo, Glicemia, PCR, PCT, LDH	ECG
Creatinina, Azotemia, Sodio, Potassio	RX Torace (se donne in gravidanza preferire ecografia polmone); nei bambini in caso di distress respiratorio
Bilirubina Totale e Diretta, GOT, GPT	
PT, PTT, D-dimero, Fibrinogeno	Tc cranio se GCS <12 / BCS <4 (o pGCS<12)
Per i bambini: se disponibili ferritina, trigliceridi, albumina, es urine	
EGA Arterioso	Ecografia Addome Completo in urgenza se sintomatologia addominale o malaria grave entro 48 h dalla diagnosi confermata se malaria non grave
Test rapido antigenico o molecolare per malaria [^] + Striscio sottile e goccia spessa ^{^^} e, se disponibile, *qPCR per malaria	

[^]test rapido antigenico per Malaria è un test immunocromatografico per rilevare antigeni parassita-specifici (sensibilità e specificità >90% per *P. falciparum*). Esiste anche un test molecolare rapido (LAMP) che permette di rilevare la presenza del parassita malarico entro 60 minuti, senza però identificazione della specie. [5]

^{^^}La microscopia non solo fornisce la diagnosi di Malaria se eseguita bene, ma consente anche quantificazione dei parassiti della Malaria e identificazione della specie. Essa però è dipendente dalla competenza del microscopista e dalla parassitemia. La goccia spessa e lo striscio sottile rimangono il gold standard per la diagnosi di Malaria. Indispensabile contattare il laboratorio e inviare contestualmente in laboratorio una provetta di sangue in EDTA per permettere al microbiologo di ripetere goccia spessa e striscio sottile qualora quelli inviati non siano ritenuti idonei.

*la qPCR è una PCR quantitativa o Real Time PCR; non ha un ruolo nella gestione clinica della Malaria [5] ma solo di conferma della diagnosi e della specie in quanto richiede tempi lunghi di esecuzione (3-5 ore). N.B. Consultare l'allegato per i laboratori che effettuano gli esami specifici per Malaria e in quali orari

Terzo step

Diagnosi: dopo l'esito dei suddetti esami, il Medico di PS procede come segue:

caso non confermato: negatività degli esami microbiologici (test rapido, antigenico o molecolare, e goccia spessa e striscio) e diagnosi alternativa: il paziente esce dal percorso malaria.

N.B. Se i test per malaria sono negativi ma il sospetto clinico rimane: è consigliato ripetere i test per malaria, goccia spessa/striscio sottile e test rapidi (preferibilmente uno che rileva PfHRP2) ad intervalli di 6- 12 ore [5] giornalmente per un totale di 3 giorni [4]. Se dovessero i successivi test risultare sempre negativi bisognerebbe pensare a diagnosi alternative ritenendo la diagnosi di malaria poco probabile. Se vi è reale impossibilità sia ad effettuare test specifici per Malaria in loco sia ad inviarli in tempi brevi in laboratorio di riferimento, ma la Malaria è fortemente sospettata per la sintomatologia (criterio clinico) e per i fattori epidemiologici (criterio epidemiologico), discutere il caso con l'infettivologo della propria struttura (se presente) o in alternativa consultando il servizio di infettivologia di uno dei 3 centri hub della Regione Lazio

(Spallanzani, Policlinico Umberto I, Fondazione Gemelli), e valutare, in assenza di diagnosi alternative, l'opportunità di procedere come nel caso confermato.

caso confermato: positività degli esami microbiologici (test rapido, antigenico o molecolare, e goccia spessa e striscio per Malaria).

Stratificare il paziente in base ai criteri OMS 2023 in:

malaria non grave: non presente alcun criterio di gravità.

malaria grave: se presente uno o più criteri di gravità (tabella 4). Seguire flow chart Gestione Malaria in PS (Allegato M01) pag 10 e Algoritmo Diagnostico per Malaria (Allegato M02) pag 11.

In entrambi i casi il paziente verrà sottoposto a trattamento farmacologico appropriato, concordato con lo specialista infettivologo in sede oppure tramite teleconsulenza infettivologica tramite il sistema ADVICE secondo sistema Hub-Spoke codificato. A tal fine è prudente avere a disposizione in PS un derivato dell'artemisinina orale o endovena. Per dosaggio vedi tabelle a pag 18 e seguenti.

Tabella 4: Definizione di malaria grave secondo OMS 2023

CRITERI CLINICI	CRITERI LABORATORISTICI
Alterazione stato di coscienza (GCS<11 o Blantyre coma score < 3 nei bambini)	Bilirubina tot >3mg/dl con parassitemia > 0.2% o > 10000/mmc
Prostrazione che impedisce di stare seduti o di camminare senza ausilio	Ipoglicemia (<40mg/dl)
Convulsioni (>2 episodi/24h)	Acidosi metabolica ($\text{HCO}_3 \leq 15\text{mmol/L}$ o lattati $\geq 5\text{ mmol/L}$)
Ipotensione (PAS <80mmHg negli adulti, <70mmHg nel bambino)	Anemia (adulti Hb <7g/dl o Ht <20%; nei bambini Hb <5g/dl o Ht < 15%) con parassitemia > 0.2% o > 10000/mmc
Oliguria <400ml/24h	Emoglobinuria
ARDS o edema polmonare	Insufficienza renale (creatinina $\geq 3\text{mg/dl}$)
Difficoltà respiratoria ($\text{sO}_2\% < 92\%$ in AA e FR >30/min)	Parassitemia >5% (>250000/mmc)*
Sanguinamento spontaneo (gengivale, congiuntivale)	

*secondo i criteri OMS 2023 la parassitemia dovrebbe essere > 10% o > 500000/mmc MA secondo i CDC si può considerare grave una parassitemia >5%, e nelle regioni non endemiche è verosimile che si possa considerare grave anche una parassitemia >2% (>10000/mmc)

A questo punto, una volta confermata la diagnosi, è importante identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di evoluzione grave e valutare rapidamente se necessario un ricovero in terapia intensiva.

A tal fine esistono in letteratura score clinici predittivi dell'esito clinico e che guidino la allocazione più adeguata del paziente in regime di ricovero ordinario o terapia intensiva.

I criteri di malaria grave identificati dalla OMS differiscono sostanzialmente nel loro valore predittivo di esito [15].

Infatti, sebbene la letalità associata alla malaria grave rimanga alta, anche con un trattamento antimalarico adeguato [11], il decesso non è comune tra i pazienti che presentino prostrazione, ittero o anemia come unico criterio di gravità.

Dove possibile economicamente, sono stati sviluppati strumenti per migliorare il triage nel setting di pronto soccorso [13-15], e i punteggi predittivi sono ora una pietra miliare della gestione di una serie di condizioni cliniche come lo stroke, l'Infarto Miocardico acuto (IMA), le polmoniti acquisite in comunità (CAP) [16-20]. Da anni ormai è diventato routinario l'utilizzo di score predittivi quali ad esempio gli score nelle sindromi respiratorie acute [21-31].

L'applicazione di score di gravità sia specifici per la malaria (GCRBS) che non specifici (SOFA) ai pazienti affetti da malaria grave può essere considerato l'approccio migliore per valutare la corretta allocazione del paziente. Sulla base degli score descritti in lavori scientifici pubblicati, in dettaglio espressi nelle pagine 12-15 del documento, proponiamo una Stratificazione del Rischio Progressione Malaria Adulti Lazio (SRP-MAL-Ad) e una Stratificazione del Rischio Progressione Malaria Pediatrica (SRP-MAL-Ped), con l'obiettivo di ottenere un punteggio predittivo affidabile, semplice e poco costoso che aiuti i medici a identificare i pazienti adulti e pediatrici con malaria che sono ad alto rischio di morte e che si giovino di precoce invio in terapia intensiva (Tabella 5.1 Tabella 5.2).

Tabella 5.1: Stratificazione Rischio Progressione Malaria Adulti (SRP-MAL-Ad) e >16 aa

Stratificazione Rischio Progressione Malaria Adulti(SRP-MAL-Ad) Stratificazione del rischio evolutivo				
Items	Punteggio			
	0	+1	+2	+3
PAS	> 90	90-80	80 - 70	< 70
SaO2	≥ 96	95-93	92-90	< 90
Frequenza respiratoria	<20	20-30	31-39	>40
Glicemia	> 80	80 - 60	60 - 40	< 40
Hb	>13 U e > 12 D	13 – 10 U 12 – 10 D	10 – 7 U 10 – 7 D	< 7
Piastrine	400 - 150	150 - 100	100 - 30	< 30
GCS	15	14 - 13	12 - 11	< 11
Convulsioni	0	1 episodio/24 h	2 episodi/24h	>2 episodi/24h
Acidosi metabolica	7.35 - 7.45	7.35 – 7.30	7.30 – 7.25	< 7.25
Lattati	Normali	1 - 2	3 - 4	≥ 5
Bicarbonati	normali	23-20	20-15	<15
Ittero (bilirubina tot)	normale	1.5-2	2.1-3	>3
creatinina	normale	1.3-2	2-2.9	>3

Tabella 5.2 Stratificazione del Rischio Progressione Malaria Pediatrica (SRP-MAL-Ped) <16aa

Stratificazione Rischio Progressione Malaria Pediatrica (SRP-MAL-Ped)					
Stratificazione del rischio evolutivo					
Item		Punteggio			
		0	+1	+2	+3
PAS*	<3m	>60	60-50	50-45	<45
	3-12 m	>80	80-70	70-60	<60
	1-5 aa	>90	90-75	75-65	<65
	5-12 aa	>90	90-80	80-70	<70
	>12 aa	>100	100-85	85-75	<75
SaO2		>98	98-95	95-92	<92
FR*	< 3m	<50	50-70	70-80	>80
	3-12m	<40	40-60	60-70	>70
	1-5 aa	<30	30-50	50-60	>60
	5-12 aa	<25	25-30	30-40	>40
	>12 aa	<20	20-25	25-30	>30
Glicemia		>60	60-50	50-40	<40
Hb	<1 sett	>16.5	16.5-14	14-11	<11
	7-14 gg	>12.5	12.5-10	10-7	<7
	15gg-1 m	>10.5	10.5-8	8-5	<5
	1-6 m	>9.5	9.5-7.5	7.5-5	<5
	6m-12 aa	>10.5	10.5-8	8-5	<5
	>12 aa-F	>12	12-10	10-7	<7
	>12 aa-M	>13	13-10	10 -7	<7
Piastrine		400 - 150	150 - 100	100 - 30	< 30
BCS (o GCS/pGCS)		5 15	4 14-13	3 12 - 11	<3 < 11
Convulsioni		NO	1/24h	2/24 h	>2/24 h
Acidosi metabolica		7.35 - 7.45	7.35 – 7.30	7.30 - 7.25	< 7.25
Lattati		normali	1-2	3 - 4	≥ 5
Bicarbonati		normali	23-20	20-15	< 15
Ittero (BT)	<1 m	<10	10-12	12-15	>15
	>1m	normale	1.5-2	2.1-3	>3
Creatin.	<3 m	<0.9	0.9-1.5	1.5-2	>2
	3 m-5 aa	<0.4	0.4-1	1-2	>2
	5-11 aa	<0.6	0.6-1.3	1.3-2	>2
	11-15 aa	<0.8	0.7-1.5	1.5-2	>2
	15-16 aa	<1	1-1.5	1.5-2.5	>2.5
Refill °		≤ 2	3	4	≥ 5
FC* °	<3 m	<150	150-180	180-190	>190
	3-12 m	<150	150-170	170-180	>180
	1-5 aa	<120	120-150	150-170	>170
	5-12 aa	<110	110-130	130-150	>150
	>12 aa	<100	100-120	120-140	>140

*Nei bambini il range di normalità di FC, FR e PA è ampio in quanto i valori sono influenzati dalla scarsa compliance alla visita. Pertanto, soprattutto <1 aa, condizioni come il pianto o l'agitazione sovrastimano i suddetti parametri anche in assenza di una condizione patologica sottostante. La febbre può determinare inoltre l'aumento di FC e FR. I parametri vanno pertanto rilevati nuovamente dopo l'effetto di eventuale antipiretico e dopo aver tranquillizzato il bambino o, ancora meglio, nel sonno.

° La FC e il Refill sono indispensabili in età pediatrica per la definizione dello shock di più comune riscontro (shock compensato); l'ipotensione è un segno tardivo di shock (shock ipotensivo)

Se **SRP-MAL Ad o SRP-Mal-Ped ≤ 3** >> basso rischio evolutivo;

Se **SRP-MAL Ad o SRP-Mal-Ped 4 – 7** >> rischio evolutivo intermedio;

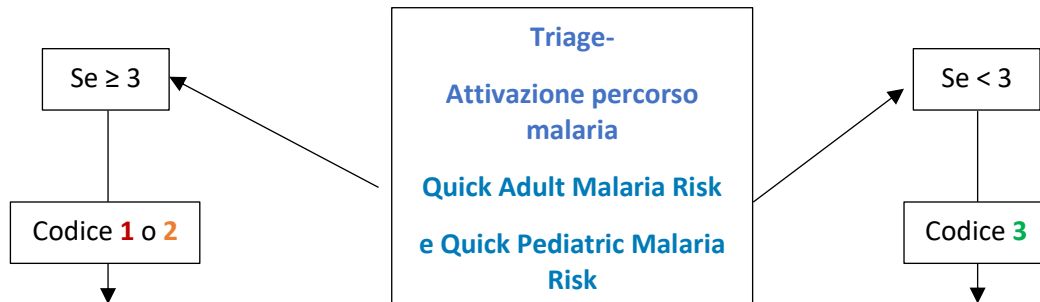
Se **SRP-MAL Ad o SRP-Mal-Ped > 7** >> alto rischio evolutivo.

Attenzione: se singolo parametro equivale a + 3 >> **Red Flag:** alto rischio evolutivo.

In base alla stratificazione del rischio, il paziente verrà sottoposto a trattamento farmacologico appropriato, concordato con specialista infettivologo in sede oppure tramite teleconsulenza ADVICE.

Si rimanda all'**Algoritmo M01** per la flow chart esplicativa.

Algoritmo M01 Flow Chart Gestione Malaria in PS



VISITA MEDICA Anamnesi

Rivalutazione notizie segnalate nel triage con particolare riguardo alla Storia di recente viaggio: paese visitato, periodo di soggiorno, chemioprophilassi. Sintomi.
Terapia domiciliare ed eventuali allergie

Esame Obiettivo

Ittero, Epatomegalia, Splenomegalia. Dolore addominale. Ematomi, FR, FC, PA, sO2%, GCS, pBCS.

Malaria Panel Ematico

Emocromo, Glicemia, PCR, PCT, LDH, Na+, K+, GOT, GPT, PT, PTT, D-dimero, Fibrinogeno, Bilirubina Totale e diretta, Azotemia, creatinina
+
Test rapido antigenico o molecolare e Striscio sottile e goccia spessa, se disponibile, qPCR per Malaria

Malaria Panel Strumentale

ECG, RX Torace (se donne in gravidanza preferire ecografia polmone); nei bambini valutare se necessario esame strumentale toracico; Tc cranio se GCS <12 / BCS <4 (o pGCS<12); Ecografia Addome Completo in urgenza se sintomatologia addominale o malaria grave entro 48 h dalla diagnosi confermata se malaria non grave

Stratificazione del rischio Progressione Malaria Adulti/pediatrici (SRP-MAL-Ad/ SRP-MAL-Ped)



Consulenza Malattie Infettive In sede oppure TC tramite ADVICE

Terapia

Ricovero oppure trasferimento presso HUB di riferimento

Malattie
Infettive

Terapia
Intensiva

Allegato M02 Algoritmo diagnostico per la Malaria

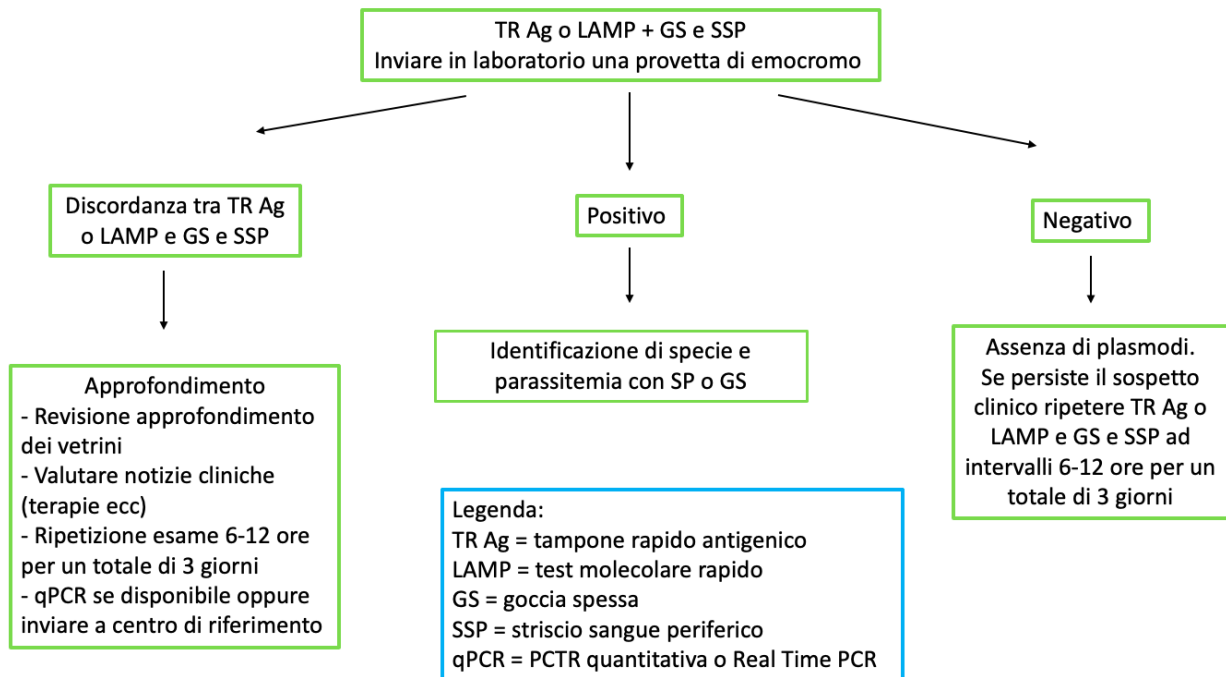
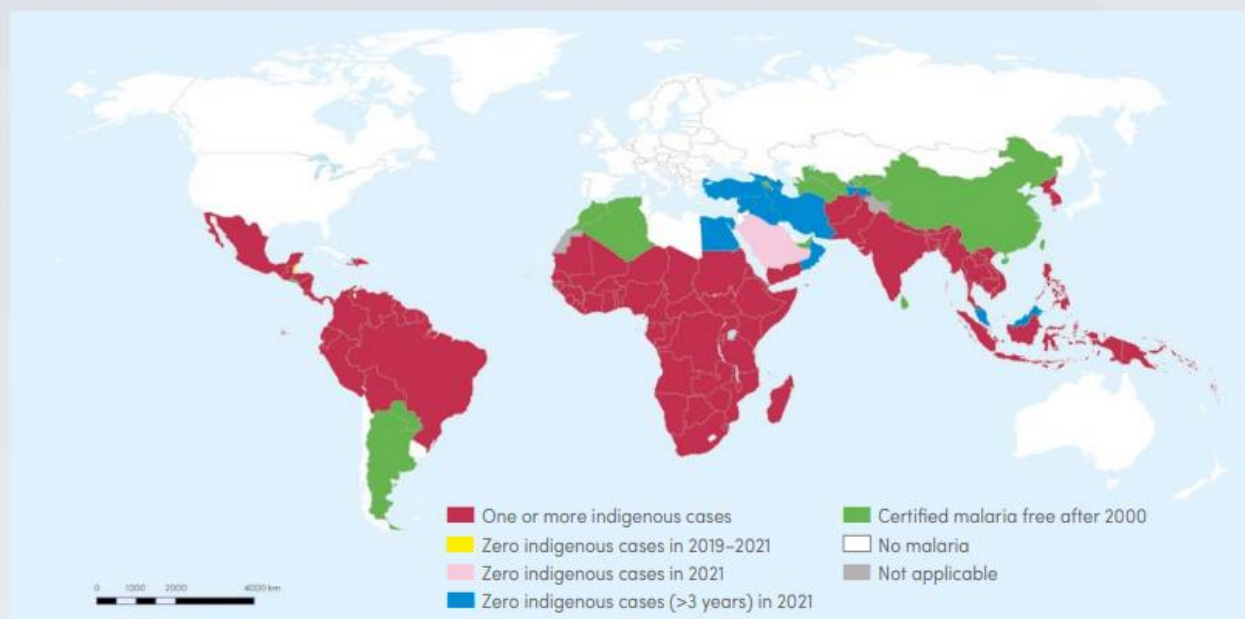


Tabella 1 Paesi endemici

PAESI	
AFGANISTAN	IRAN (non casi indigeni dal 2017)
ANGOLA	ISOLE SOLOMON
ARABIA SAUDITA (solo al confine con lo Yemen)	KENIA
BANGLADESH	LAOS
BELIZE \ BENIN	LIBERIA
BUTHAN	MADAGASCAR
BIRMANIA(MYANMAR BURMA)	MALAWI
BOLIVIA	MALESIA
BOTSWANA	MALI
BRASILE	MAURITANIA
BURKINA FASO	MAYOTTE (FRANCIA)
BURUNDI	MESSICO
CAMBOGIA	MOZAMBICO
CAMERUN	NAMIBIA
CAPO VERDE (non riportati casi dal 2018)	NEPAL
CIAD (CHAD)	NICARAGUA
COLOMBIA	NIGER
COMORE ISLANDS	NIGERIA
CONGO BRAZZAVILLE	OMAN
COREA	PAKISTAN
COSTA RICA	PANAMA
COSTA D'AVORIO	PAPUA NUOVA GUINEA
ECUADOR E ISOLE GALAPAGOS	PARAGUAY
ERITREA	PERU'
ETIOPIA	REPUBBLICA CENTRO E SUD AFRICANA
ESWATINI (SWAZILAND)	REPUBBLICA DEMOCRATICA DEL CONGO
FILIPPINE	REPUBBLICA DEMOCRATICA DI SAO TOME' E PRINCIPE
GABON	REPUBBLICA DI VANUATU
GAMBIA	REPUBBLICA DOMENICANA
GANA	RUANDA
GIAMAICA	SENEGAL
GIBUTI	SIERRA LEONE
GUATEMALA	SOMALIA
GUIANA FRANCESE	SUD SUDAN
GUINEA BISSAU E GUINEA EQUATORIALE	SUDAN
HAITI	SUDAFRICA
HONDURAS	SURINAME
INDIA	TAGIKISTAN
INDONESIA	TANZANIA
THAILANDIA	VIETNAM
TIMOR-LESTE	YEMEN
TOGO	ZAMBIA
UGANDA	ZIMBAWE
VENEZUELA	

ALLEGATO A
MALARIA NEL MONDO
Mappa zone endemiche

Countries with indigenous cases in 2000 and their status by 2021 Countries with zero indigenous cases for at least 3 consecutive years are considered to have eliminated malaria. In 2021, the Islamic Republic of Iran and Malaysia reported zero indigenous cases for the fourth consecutive year; also, Belize and Cabo Verde reported zero indigenous cases for the third time. China and El Salvador were certified malaria free in 2021, following 4 years of zero malaria cases. Source: WHO database.



WHO: World Health Organization.

ALLEGATO B-1
BCS
(Blantyre Coma Scale)

SCORE	
RISPOSTA MOTORIA	
2	localizzazione stimolo doloroso
1	retrazione al dolore
0	assente/aspecifica
RISPOSTA VERBALE	
3	pianto appropriato
2	pianto inappropriato / gemiti
1	assente
MOVIMENTO OCULARE	
2	direzionato (es segue lo sguardo, il volto materno)
1	non direzionato

ALLEGATO B-2
pGCS
(Pediatric Glasgow Coma Scale)

SCORE	BAMBINI	LATTANTI
APERTURA OCCHI		
4	spontanea	spontanea
3	richiesta verbale	stimolo sonoro
2	stimolo doloroso	stimolo doloroso
1	assente	assente
RISPOSTA MOTORIA		
6	esegue ordini semplici	movimenti spontanei
5	localizza il dolore	retrazione al contatto
4	flessione/retrazione al dolore	flessione/retrazione al dolore
3	flessione anomala (decorticazione)	flessione anomala
2	estensione (decerebrazione)	estensione
1	assente	assente
RISPOSTA VERBALE		
5	orientata	sorride, mormora, balbetta
4	disorientata, confusa	piange ma è consolabile
3	parole inappropriate	pianto/urla inappropriate, inconsolabile
2	suoni incomprensibili	gemiti, lamenti
1	assente	assente

ALLEGATO B-3
GCS
(Glasgow Coma Scale)

SCORE	
APERTURA OCCHI	
4	Spontanea
3	Agli stimoli verbali
2	Agli stimoli dolorosi
1	assente
RISPOSTA MOTORIA	
6	Obbedisce al comando
5	localizza il dolore
4	flessione/retrazione al dolore
3	flessione anomala al dolore (decorticazione)
2	estensione al dolore (decerebrazione)
1	assente
RISPOSTA VERBALE	
5	Orientata e appropriata
4	disorientata, confusa
3	parole inappropriate
2	suoni incomprensibili
1	assente

Tab.3 Malaria Panel Ematico e Strumentale

MALARIA PANEL EMATICO	MALARIA PANEL STRUMENTALE
Emocromo, Glicemia, PCR, PCT, LDH	ECG
Creatinina, Azotemia, Sodio, Potassio	RX Torace (se donne in gravidanza preferire ecografia polmone); nei bambini in caso di distress respiratorio
Bilirubina Totale e Diretta, GOT, GPT	
PT, PTT, D-dimero, Fibrinogeno	Tc cranio se GCS <12 / BCS <4 (o pGCS<12)
Per i bambini: se disponibili ferritina, trigliceridi, albumina, es urine	
EGA Arterioso	Ecografia Addome Completo in urgenza se sintomatologia addominale o malaria grave entro 48 h dalla diagnosi confermata se malaria non grave
Test rapido antigenico o molecolare per malaria [^] + Striscio sottile e goccia spessa ^{^^} e, se disponibile, *qPCR per malaria	

[^]test rapido antigenico per Malaria è un test immunocromatografico per rilevare antigeni parassita-specifici (sensibilità e specificità >90% per *P. falciparum*). Esiste anche un test molecolare rapido (LAMP) che permette di rilevare la presenza del parassita malarico entro 60 minuti, senza però identificazione della specie. [5]

^{^^}La microscopia non solo fornisce la diagnosi di Malaria se eseguita bene, ma consente anche quantificazione dei parassiti della Malaria e identificazione della specie. Essa però è dipendente dalla competenza del microscopista e dalla parassitemia. La goccia spessa e lo striscio sottile rimangono il gold standard per la diagnosi di Malaria. Indispensabile contattare il laboratorio e inviare contestualmente in laboratorio una provetta di sangue in EDTA per permettere al microbiologo di ripetere goccia spessa e striscio sottile qualora quelli inviati non siano ritenuti idonei.

*la qPCR è una PCR quantitativa o Real Time PCR; non ha un ruolo nella gestione clinica della Malaria [5] ma solo di conferma della diagnosi e della specie in quanto richiede tempi lunghi di esecuzione (3-5 ore). N.B. Consultare l'allegato per i laboratori che effettuano gli esami specifici per Malaria e in quali orari

Tabella 4: Definizione di malaria grave secondo OMS 2023

CRITERI CLINICI	CRITERI LABORATORISTICI
Alterazione stato di coscienza (GCS<11 o Blantyre coma score < 3 nei bambini)	Bilirubina tot >3mg/dl con parassitemia > 0.2% o > 10000/mm ³
Prostrazione che impedisce di stare seduti o di camminare senza ausilio	Ipoglicemia (<40mg/dl)
Convulsioni (>2 episodi/24h)	Acidosi metabolica (HCO ₃ ≤ 15mmol/L o lattati ≥5 mmol/L)
Ipotensione (PAS <80mmHg negli adulti, <70mmHg nel bambino)	Anemia (adulti Hb <7g/dl o Ht <20%; nei bambini Hb <5g/dl o Ht < 15%) con parassitemia > 0.2% o > 10000/mm ³
Oliguria <400ml/24h	Emoglobinuria
ARDS o edema polmonare	Insufficienza renale (creatinina ≥3mg/dl)
Difficoltà respiratoria (sO ₂ <92% in AA e FR >30/min)	Parassitemia >5% (>250000/mm ³)*
Sanguinamento spontaneo (gengivale, congiuntivale)	

RIASSUNTO TERAPIA MALARIA

	1° linea	2° linea
Malaria NON complicata da <i>P. falciparum</i>	Piperachina + diidroartemisinina (Eurartesim) oppure Artemether + lumefantrina (Coartem o Riamet)	Atovaquone/proguanile (Malarone) oppure Chinino solfato + Doxiciclina/Clindamicina oppure Meflochina (Lariam)
Malaria NON complicata da <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> e <i>P. knowlesi</i>	- Per aree cloroquina sensibili: Cloroquina - Per aree con cloroquina resistenza: ACT Note: nelle infezione da <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> associare Primachina (terapia anti-recidiva)	
Malaria grave da <i>P. falciparum</i> o <i>P. vivax</i>	Artesunato Note: se il paziente non è in grado di assumere terapia orale oppure se non fosse disponibile un ACT dopo le prime 24 ore oppure nel caso di parassitemia a 24 ore > 1% continuare la terapia con artesunato EV per un massimo di 7 giorni associando doxiciclina o clindamicina	Chinino dicloridrato

DOSAGGIO FARMACI**Tabella 6. Dosaggio di piperachina + diidroartemisinina (Eurartesim®, cpr 160/20 o 320/40)*****Dosaggio secondo scheda tecnica**

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		
	Durata terapia: 3 giorni		
	Piperaquine	Dihydroartemisinin	
Da 5 a <7	80	10	½ compressa da 160mg/20 mg
Da 7 a < 13	160	20	1 compressa da 160mg/20 mg
Da 13 a < 24	320	40	1 compressa da 320mg/40 mg
Da 24 a <36	640	80	2 compresse da 320mg/40 mg
Da 36 a < 75	960	120	3 compresse da 320mg/40 mg
>75	1280	160	4 compresse da 320mg/40 mg

Dosaggio secondo OMS 2023

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		
	Durata terapia 3 giorni		
	Piperaquine	Dihydroartemisinin	
Da 5 a <8	160	20	1 compressa da 160mg/20 mg
Da 8 a < 11	240	30	1+1/2 compressa da 160mg/20 mg
Da 11 a < 17	320	40	1 compressa da 320mg/40 mg
Da 17 a <25	480	60	1+1/2 compressa da 320mg/40 mg
Da 25 a < 36	640	80	2 compresse da 320mg/40 mg
Da 36 a <60	960	120	3 compresse da 320mg/40 mg
Da 60 a < 80	1280	160	4 compresse da 320mg/40 mg
>80	1600	200	5 compresse da 320mg/40 mg

Dose target e range secondo la OMS:

bambini di peso inferiore a 25 kg*: 4 (2.5-10) mg/kg/die di diidroartemisina + 24 (20-32) mg/kg/die di piperachina in monosomministrazione

bambini di peso superiore a 25 kg: 4 (2-10) mg/kg/die di diidroartemisina + 18 (16-27) mg/kg/die di piperachina in monosomministrazione

*il dosaggio più alto nei bambini < 5 anni è giustificato dal dato che a parità di dose espressa in mg/kg, questa popolazione ha una concentrazione plasmatica di piperachina significativamente inferiore rispetto ai bambini più grandi e agli adulti e quindi un maggior rischio di fallimento terapeutico

Tabella 7. Dosaggio di artemether 20mg + lumefantrina 120mg (Coartem® o Riamet® cpr)*

Peso, Kg	Tempo					
	Ora 0	Dopo 8 ore	Dopo 24 ore	Dopo 36 ore	Dopo 48 ore	Dopo 60 ore
5-14	1 cpr	1 cpr	1 cpr	1 cpr	1 cpr	1 cpr
15-24	2 cpr	2 cpr	2 cpr	2 cpr	2 cpr	2 cpr
25-34	3 cpr	3 cpr	3 cpr	3 cpr	3 cpr	3 cpr
≥ 35	4 cpr	4 cpr	4 cpr	4 cpr	4 cpr	4 cpr

* Per praticità la prima dose può essere somministrata al momento della diagnosi, la seconda deve essere somministrata **esattamente** 8 ore dopo la prima, le successive possono essere somministrate con un classico schema mattina/sera.

Tabella 8. Dosaggio di Atovaquone più proguanile [5, 7].

Atovaquone/proguanile <i>(Malarone ® cpr, 250+100 mg)</i>	Adulti: 4 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 11-20 Kg: 1 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 21-30 Kg: 2 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 31-40 Kg: 3 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini >40 Kg: 4 cpr in unica somministrazione per 3 gg
Atovaquone/proguanile <i>(Malarone bambini ® cpr, 62,5+25 mg)</i>	Bambini 5-8 Kg: 2 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 9-10 Kg: 3 cpr in unica somministrazione per 3 gg

Tabella 9. Dosaggio di Chinino solfato (da associare Doxyciclina/Clindamicina) [8].

Chinino <i>(Chinino galenico® cpr, 250 mg)</i>	Adulti: 600 mg ogni 8 ore/die per 7gg Bambini: 10 mg/Kg x ogni 8 ore/die per 7 gg
--	--

Tabella 10. Dosaggio di Doxiciclina [5-7]

Doxiciclina (Bassado® cpr, 100 mg)	Adulti: 100mg x 2/die per 7gg Bambini: >12 anni 2,2mg/Kg x2/die per 7gg
--	--

Tabella 11. Dosaggio di Clindamicina [5-7]

Clindamicina (Dalacin® cpr, 150 mg):	Adulti e Bambini: 20mg/Kg/die in 3 somministrazioni per 7gg.
--	--

Tabella 12. Terapia con meflochina per Malaria da *P. falciparum* non grave. Dose terapeutica totale*

Peso corporeo	Pazienti non immuni	Pazienti parzialmente immuni
<20 Kg**	¼ compressa	¼ di compressa
20-30 Kg	2-3 compresse	1/2-2 compresse
31-45 Kg	3-4 compresse	2-3 compresse
46-60 Kg	5 compresse totali	3 compresse totali
>60Kg***	6 compresse totali	4 compresse totali

Tabella 13. Strategie di trattamento della Malaria NON complicata da *P.falciparum* in Gravidanza

Malaria Non Complicata da <i>P.falciparum</i>		
Trattamento	Primo Trimestre	Secondo e Terzo trimestre
	Chinino+Clindamicina per 7 giorni	ACT per 3 giorni. Le opzioni includono 1. diidroartemisinina+piperachina 2. artemether+lumefrantina 3. artesunato +meflochina

Tabella 14. Dosaggio di cloroquina

Cloroquina (<i>Cloroquina Bayer®</i> , cpr 250 mg, di cui 150mg di cloroquina base)	Adulti e Bambini: 10mg/Kg il I e II giorno e 5mg/Kg il III giorno Oppure Adulti e Bambini: 10mg/Kg seguiti da 5mg/Kg dopo 6-24-48h
---	---

Peso corporeo	Numero di compresse		
	1° giorno	1° giorno (6 ore dopo)	2°- 4° giorno
≥ 25-<38Kg	2 compresse	1 compressa	1 compressa
≥ 28-<55Kg	3 compresse	1+1/2 compressa	1+1/2 compressa
>55Kg	4 compresse	2 compresse	2 compresse

Tabella15. Strategie di trattamento della Malaria NON complicata da P. NON falciparum in Gravidanza

	Primo Trimestre	Secondo e Terzo trimestre
Non- <i>falciparum</i>	Cloroquina Se Cloroquina resistente: Chinino Aggiungere dopo il parto/allattamento primachina x 14 giorni	ACT o Cloroquina Se cloroquina-resistente: ACT Aggiungere dopo il parto/allattamento primachina x 14 giorni

Tabella 16. Dosaggio di primachina

Primachina (<i>Primaquine®</i> cpr, 15 mg di primachina base)	Adulti e Bambini: 0.5mg/kg/die per 14 gg
---	--

Nelle linee guida 2022 e 2023 è prevista anche una terapia di durata minore: primachina 0.5mg/Kg/die per 7 giorni invece di 0.25mg/Kg/die per 14 giorni

Tabella 17. Dosaggio di Artesunato secondo scheda tecnica

Artesunato	Adulti e bambini (di tutte le età): 2.4 mg/kg in 50 cc NaCl 0.9% nell'arco di 1-2 minuti				
Fiale 60 mg o 110 mg	Tempo 0	Dopo 12h	Dopo 24h	Dopo 48h	Dopo 72h
	Dosaggio	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg

Dosaggio di Artesunato secondo OMS

Artesunato	Adulti e bambini (> 20Kg): 2.4 mg/kg in 50 cc NaCl 0.9% nell'arco di 1-2 minuti				
Fiale 60 mg o 110mg	Tempo 0	Dopo 12h	Dopo 24h	Dopo 48h	Dopo 72h
	Dosaggio	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg
	Bambini < 20Kg: 3 mg/kg				

Tabella 18. Dosaggio di Chinino dicloridrato fiale EV

Chinino dicloridrato fiale	Dose carico	Dose ogni 8 ore
500mg in 2 ml	20mg/kg	10mg/Kg
	Infondere in 4 ore per evitare ipotensione	