

DE CAPACITACIÓN MÓDULO



GOBIERNO REGIONAL DE PIURA
GERENCIA REGIONAL DE DESARROLLO SOCIAL
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD- PIURA



**PROYECTO:
“FORTALECIMIENTO DE ESTRATEGIAS
PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DEL DENGUE
Y MALARIA EN LA REGIÓN PIURA”**

Manejo Clínico del Dengue sin Signos, con Signos de Alarma y Grave y Malaria No Complicada y Complicada

2013

El presente módulo que presentamos es una recopilación seleccionada, de documentos técnicos, normativos, académicos, llevada a cabo con fines de capacitación, información, difusión dirigido a personal de salud.

Los contenidos se han obtenido de documentos publicados por personas jurídicas así como por personas naturales, nacionales, extranjeras, internacionales, tanto gubernamentales como no gubernamentales.

Las afirmaciones, información estadística, comentarios, recomendaciones no son compartidas necesariamente, ni tienen capacidad vinculante con las instituciones a las que pertenece el autor.

La reproducción total o parcial del contenido de este documento puede realizarse sin necesidad de autorización del autor, siempre y cuando se consigne su origen.

DENGUE

DENGUE

FIEBRE QUEBRANTAHUESOS

FIEBRE ROMPEHUESOS

CIE-X DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA A 90

CIE-X DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA A 91



CONTENIDO	PÁGS.
HISTORIA DEL DENGUE EN LA HUMANIDAD	5
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE EN EL MUNDO, SUESTE ASIÁTICO, LAS AMÉRICAS, EL PERÚ, EN PIURA	8
CADENA EPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE	16
EL AGENTE CAUSAL	20
VACUNA CONTRA EL DENGUE	21
EL VECTOR	24
EL HUÉSPED – ETIOPATOGENIA DEL DENGUE	27
HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	29
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	31
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	32
EXÁMENES AUXILIARES	36
MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	41
ANEXOS	45
REFERENCICAS BIBLIOGRÁFICAS	49



INTRODUCCIÓN

*H*ace unos cuarenta años se pensaba, de manera optimista, que los avances en la ciencia, tanto los métodos de prevención y diagnóstico, como el desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas que permitieron eliminar la viruela, reducir drásticamente la prevalencia de enfermedades infecciosas como el sarampión, el tétanos neonatal, lograrían controlar el resto de las enfermedades infecciosas.

Hoy, sin embargo, las enfermedades infecciosas constituyen una de las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo y muchas de esas infecciones van en aumento. El optimismo inicial se ha sustituido por un punto de vista más cauteloso y realista, debido a que se ha empezado a reconocer la estrecha relación entre las enfermedades y la situación socioeconómica de un mundo cambiante, cada vez más globalizado, donde una persona se puede trasladar hacia su perieco geográfico en apenas unas horas, llevando consigo y adquiriendo de él nuevas enfermedades.

Se conocen como enfermedades infecciosas **emergentes**, las nuevas infecciones que han surgido como el virus VIH-SIDA, el síndrome pulmonar del hantavirus, la enfermedad de Lyme, el síndrome urémico hemolítico, la fiebre hemorrágica por Ébola y, recientemente, la influenza pandémica. Por enfermedades infecciosas **reemergentes** se conocen aquellas que han aumentado su incidencia de manera significativa, o que aparecen en otras regiones geográficas, como el dengue.

En el nuevo milenio, los problemas que afectan la calidad de vida, las enfermedades infecciosas, las enfermedades crónicas, los accidentes y los cambios climáticos, siguen teniendo una enorme repercusión sobre la salud de las poblaciones. Junto a ello, un hecho paradójico: los altos costos de la medicina moderna, la especialización, el avance de la tecnología y la ciencia farmacéutica, no logran resolver la mayoría de los problemas de salud. Un gran arsenal de medicamentos contra las enfermedades y las causas de la morbilidad y la mortalidad, y una cascada de gastos para absorber los costos de la atención médica, no logran contener lo que hace alrededor de cuarenta años se creyó científicamente, tecnológicamente posible y económicamente factible.

El cambio climático es uno de los principales problemas ecológicos mundiales, y se debe sobre todo a la acumulación de gases de efecto invernadero en la atmósfera, fundamentalmente como resultado de la actividad del hombre. Muchos de los organismos y procesos biológicos asociados con la difusión de las enfermedades infecciosas están influenciados por las variables climáticas, principalmente la temperatura, las precipitaciones y la humedad. Tras el cambio climático, los incrementos netos previstos en la distribución geográfica de los insectos vectores, aumentan la transmisión de muchas enfermedades principalmente del dengue.

La incidencia de dengue ha aumentado de manera significativa en las últimas décadas. El virus de dengue está considerado uno de los virus reemergentes más importantes, pues constituye una amenaza para la mitad de la población mundial.



Historia del Dengue en la humanidad

La publicación más temprana ha sido encontrada en una enciclopedia China de remedios y síntomas de enfermedades publicada durante el 265 a 420 D.C. (dinastía Chin) y formalmente editada en el 610 D.C. (Dinastía Tang). La enfermedad fue llamada envenenamiento de agua por los chinos y se pensó que estaba asociada con insectos voladores relacionados.

La fiebre de dengue es una enfermedad antigua, que se diseminó por el mundo entre los siglos XVIII y XIX a medida que aumentó el comercio.

Su relación con el *Aedes aegypti* se probó en 1903 y su origen viral en 1906.

A pesar de estos textos chinos aún existe controversia sobre el origen del dengue y la identificación de su vector. Los datos históricos reseñan que esta enfermedad es conocida desde 1585, cuando el pirata Francis Drake (1540-1596) desembarcó en la costa occidental de África y perdió más de 200 hombres después de haber sufrido picaduras de una población de mosquitos. Entre tanto cuando Lord Cumberland (corsario y comerciante Inglés) llegó a San Juan de Puerto Rico en 1581, sufrió tantas bajas a consecuencia del dengue que tuvo que abandonar la isla.

Los esclavos instalados en centro América, provenientes de África, identificaron a esta entidad patológica como Dinga o dyenga, homónimo del swahili "Ki denga pepo" que significa ataque repentino provocado por un "espíritu malo" caracterizado por fiebre y calambre.

En un reporte de Ehrenkranz y colaboradores de 1971, se plantea que las pandemias de dengue en la región del Caribe y el sur de Estados Unidos se pueden dividir en cuatro períodos (1)

1. de 1827 a 1884,
2. de 1885 a 1920,
3. de 1921 a 1950 y
4. de 1951 a 1970.

Entre los aspectos importantes en esta época están el comercio de esclavos, quienes fueron un eslabón esencial en la propagación del dengue. El mosquito transmisor se reprodujo en los navíos de transporte de esclavos quienes, junto con sus captores, eran sus reservorios virales. El comercio por barco puede haber sido la causa de ocho pandemias, posiblemente de dengue, entre 1779 y 1916, que se difundieron desde los puertos.

Las pandemias del primer período se caracterizaron por estar involucrados los puertos del Caribe, del Golfo de México y del Atlántico. Los síntomas clínicos más importantes fueron artralgia, complicaciones obstétricas y hemorragias.

El segundo período se relaciona con las actividades comerciales de la región latinoamericana y caribeña con el mundo a través del Caribe y las conexiones entre ciudades en Estados Unidos por el ferrocarril. Se reportaron brotes en Texas, Islas Bermudas, Cuba, Panamá, Puerto Rico y Venezuela en el período entre 1880 y 1920.

El tercer período, de 1920 a 1950, se caracterizó por el aumento de la urbanización en el sur de Estados Unidos, el rápido movimiento de la población, las migraciones masivas hacia las



ciudades y la propagación del mosquito, fundamentalmente durante la Segunda Guerra Mundial, en la que aumentó la en ese entonces llamada fiebre hemorrágica del dengue.

Después de la Segunda Guerra Mundial comenzó una pandemia de dengue en el Sureste Asiático que desde entonces se ha venido propagando por el resto del mundo. En la actualidad son más frecuentes las epidemias causadas por serotipos múltiples (hiperendemicidad).

Se ha ampliado la distribución geográfica de los virus del dengue y de sus mosquitos vectores y ha surgido el dengue hemorrágico en la región del Pacífico y en el continente americano. La primera epidemia de dengue hemorrágico en el Sureste Asiático se dio en los años 1950, pero para 1975 se había convertido en una causa frecuente de hospitalización y muerte entre los niños de muchos países de la región del sudoeste asiático.

El último período se relaciona con el acelerado crecimiento de la población en el Caribe. Es en este período, en el año 1953, que Anderson y Downs aíslan por primera vez el virus de dengue en un laboratorio en nuestra región, y se documenta por primera vez en un reporte.

Entre los años 1950 y 1960 del siglo XX, las epidemias de dengue se controlaron de manera eficaz en la mayoría de los países de la región, como un efecto secundario del control del vector, en los programas iniciados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para la erradicación de la fiebre amarilla y la malaria. Este programa permitió la eliminación del vector en más del 70% de la región de las Américas originalmente infestada. Desafortunadamente, después de la erradicación en América Latina y el Caribe de *Aedes aegypti* entre 1950 y 1960, los programas perdieron importancia política. (2)

Durante las décadas de 1970 y 1980, el mosquito *Aedes aegypti* reingresó al Caribe, proliferó y se propagó en las Américas y la reacción de los gobiernos llegó demasiado tarde.

El virus dengue-3, parecía que dejó de circular en las Américas en 1979, pero reapareció en América central en 1994 y se asoció con brotes extensos en esta subregión en los años siguientes. Desde su aparición, el virus dengue-3 ha sido detectado en toda América central y en Sudamérica a excepción de Chile.

El 95% de los casos de fiebre hemorrágica del dengue¹ descrita por primera vez en la década de 1950 en las Filipinas y Tailandia, se observan en niños menores de 15 años.

EL DENGUE EN EL PERÚ

El Perú tuvo, en el siglo XIX, gran parte de su territorio infestado de *Aedes aegypti*. Sin embargo, el principal problema que se presentó por la presencia de este mosquito fueron los varios brotes de fiebre amarilla en diferentes ciudades, los cuales se presentaron especialmente en la costa incluyéndose a Lima y el Callao.

En el año 1877 Leonardo Villar, estudioso médico peruano de la época, realiza una publicación en la revista "Gaceta Médica" sobre una epidemia que ocurría en Lima en ese año y que se pensaba que era otra epidemia de fiebre amarilla. Sin embargo luego de un análisis exhaustivo de los síntomas concluye que se trata de dengue. Posteriormente el Doctor Julián Arce en una publicación aparecida en 1919, en la cual hace una revisión minuciosa de las epidemias de fiebre amarilla del siglo pasado y las otras epidemias relacionadas, llega a la misma conclusión de Leonardo Villar con relación a la epidemia de dengue de 1877 y concluye que la epidemia descrita en Lima y catalogada como epidemia de "fiebre *ephemera*" en 1818, era también dengue.

Esta epidemia fue caracterizada por el médico del Virrey apellidado Tafur como "una enfermedad que causa fiebre, malestar, hemorragias de nariz y útero que dejaba suma languidez

¹ dengue hemorrágico, llamado así hasta el año 2008 en que un grupo de expertos sugirió en Ginebra, Suiza, un nuevo modelo de clasificación de dengue. Este modelo de clasificación fue adoptado por la organización mundial de salud desde entonces.



durante 15 días o más a aquellos que la sufrían”. Por lo tanto en el siglo XIX Perú tuvo dos epidemias de dengue: una en 1818 y otra en 1877. No se tiene referencia de otra epidemia de dengue en el País, ni en el siglo XIX ni en los siguientes 90 años del siglo XX.

Una referencia importante con relación a esta enfermedad es que durante la década de los años 1940, se inicia en el Perú, con el patrocinio de OPS, una campaña de erradicación del *Aedes aegypti*. En el año 1958, este mosquito se había erradicado del territorio nacional. Sin embargo, en octubre de 1984 el mosquito fue detectado por funcionarios del Ministerio de Salud en la ciudad de Iquitos, departamento de Loreto ubicada en la Amazonía Peruana.

En 1985 solo 1% de casas de esta ciudad estaban infestadas con *Aedes aegypti* mientras que en 1988 se encontró que el 26% de las casas examinadas estaban infestadas, lo cual es considerado muy alto.

El año 1998, el Ministerio de Salud realiza una publicación en donde actualiza el mapa entomológico en el país y se mencionan las posibles rutas que ha seguido el *Aedes aegypti* a través del territorio nacional ingresando a través de la frontera con Brasil, Colombia y Ecuador, en diferentes tiempos.

Desde 1990 se han reportado brotes dispersos en nuestro territorio. El primer brote documentado de dengue en el Perú ocurrió entre marzo y julio de 1990 en la ciudad de Iquitos, causado por dengue- 1, afectando aproximadamente 15000 personas según estimaciones epidemiológicas. Simultáneamente otro foco confirmado de dengue se presentó en la segunda semana del mes de abril en la ciudad de Tarapoto, departamento de San Martín (límite con el departamento de Loreto) con una magnitud menor que en Iquitos.

En 1995 se presentó el primer reporte de dengue- 2 en el Perú en un brote ocurrido en Iquitos y Pucallpa y en tres ciudades de la costa norte (Tumbes, Máncora y Los Órganos). En ese año se describió el primer virus dengue-2, que fue obtenido de un brote en Iquitos causado simultáneamente por los virus dengue-1 y dengue-2. Los resultados del análisis filogenético de la secuencia de DNA mostraron que las cepas tenían genotipos americanos nativos. Estos datos indican que el virus dengue- 2 aislado en Iquitos es diferente a cepas del Sudeste Asiático, lo cual podría explicar la ausencia de lo que en ese entonces se clasificaba como DH/SSD.



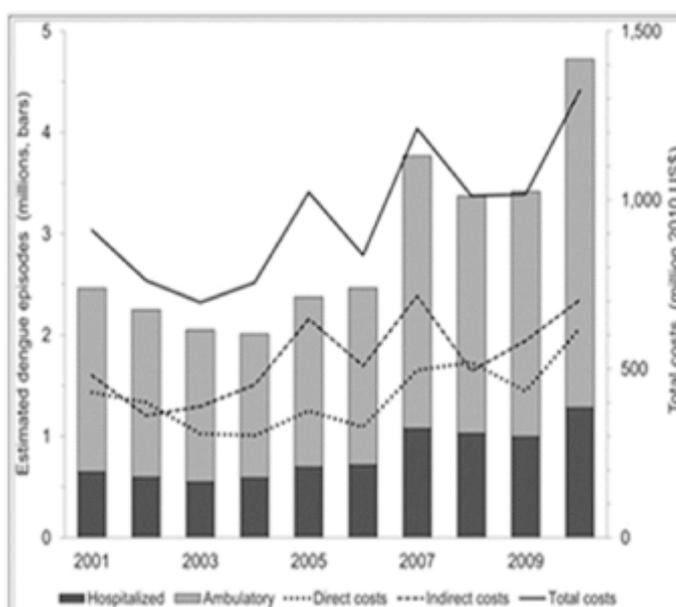
El dengue es la única enfermedad tropical desatendida (ETD) que se extendió en la última década. Su incidencia acumulada se multiplicó por treinta en los últimos cincuenta años y tiene el potencial real de convertirse en pandemia. La enfermedad del dengue es endémica en cien países del mundo, que abarcan 2.5 billones de personas. Estos países se encuentran principalmente en casi la totalidad de países de América latina y el sudeste asiático.

Anualmente entre cincuenta y cien millones de personas contraen la enfermedad. Quinientos mil de ellas padecen las formas con signos de alarma y unas veintidós mil fallecen. Pero dado que no todos los casos son notificados, los centros de investigación especializados afirman que la cifra de personas expuestas a contraer dengue se elevaría a tres mil seiscientos millones; las personas que se infectan se elevarían a quinientos millones mientras que la globalización acelera aun más la incidencia del mal.

SITUACIÓN DEL DENGUE EN EL SUDESTE ASIÁTICO

Tailandia, el País más golpeado por el dengue, entre Enero y Abril 2013 reporta 26000 casos y 33 fallecidos. Es el lugar donde se investiga la fase 2B de la vacuna que más esperanzas nos brinda, como veremos en las páginas 19 y 20.

Un reciente estudio de impactos sociales y económicos estimados por la fiebre del dengue en los países del sur y del sudeste asiático, publicado en Febrero del presente año, sostiene que entre los años 2001 y 2010 se notificó a OMS, desde los diez países miembros de la asociación de países del sudeste asiático, mas los países de Butan y Timor Oriental, un promedio anual de 2900000 episodios de fiebre de dengue y 5906 fallecidos. Con un nivel de confianza de 95% concluyen que el costo promedio de cada atención fue de \$ 1.65 (rango de \$1.06 – 2.41) por persona. (3) (4).



Los años de vida potencialmente perdidos (DALYs), debido a esta enfermedad son 214000 lo que equivale a 372 DALY/millón de habitantes.

Con modelos estadísticos a partir de esta base de datos, estiman 2900000 infecciones de dengue en el año 2013 y 6000 fallecidos principalmente en el área de brote actual que es Butan, Timor oriental y todos los diez países que integran la asociación de naciones del sudeste asiático

La principal crítica a este artículo es que se hace en base a las notificaciones de un sistema de vigilancia muy débil que no detecta todos los casos al interior de sus respectivas naciones quedando un significativo subregistro.

Otra observación es que del total de casos promedio anual, solo el 11% son notificados desde consultas ambulatorias y el 89% por los hospitales. Hipotetiza se pudiera deber a que los análisis laboratoriales no estan disponibles o no son accesibles desde el primer nivel de atención.

En la siguiente página se adjunta el reporte y estimaciones de episodios de dengue en el sudeste asiático, de los años 2001 al 2010.



j)	Reported cases			Expansion factors ^a			Estimated dengue episodes ^b			Estimated Deaths ^c	
	All	Fatal		Hospitalized	Ambulatory	Overall	Hospitalized	Ambulatory	All		
67	2		n.r.	2.5 (1.0-3.4)		12.9 (9.5-20.3)	168 (80-200)	699 (504-1,049)	866 (657-1,175)		5 (3-7)
72	0		6.2	2.5 (1.0-3.4)		4.9 (4.4-5.5)	65 (31-76)	286 (237-207)	351 (299-356)		1 (0-1)
14,407	147		n.r.	1.8 (0.6-3.0)		12.9 (3.9-29.3)	26,399 (11,402-72,047)	159,451 (46,430-318,932)	185,850 (84,896-353,752)		269 (122-774)
323	5		n.r.	2.5 (1.0-3.4)		19.0 (11.5-54.6)	808 (517-1,331)	5,330 (3,299-13,251)	6,137 (4,428-14,195)		13 (6-15)
104,457	1,041		n.r.	3.3 (1.0-3.4)		7.6 (7.1-9.9)	344,708 (142,183-346,978)	448,121 (443,306-769,784)	792,829 (761,866-988,820)		3,436 (1,417-3,459)
8,536	17		56.8	2.5 (1.0-3.4)		11.3 (8.8-15.9)	17,790 (8,906-21,266)	78,758 (58,495-105,366)	96,548 (76,172-119,812)		41 (21-50)
37,886	95		65.6	1.7 (1.0-3.4)		3.8 (2.5-6.2)	62,256 (42,561-108,311)	81,635 (15,084-146,645)	143,891 (100,499-206,432)		162 (114-291)
15,313	149		n.r.	2.5 (1.0-3.4)		16.2 (10.7-33.6)	38,283 (17,971-45,538)	209,660 (138,603-408,363)	247,943 (173,385-437,328)		372 (172-436)
45,409	487		11.7	2.5 (1.0-3.4)		7.0 (6.2-7.9)	58,207 (28,098-66,905)	257,685 (215,178-283,749)	315,892 (269,854-325,239)		1,218 (595-1,459)
6,362	10		5.0	2.5 (1.0-3.4)		4.1 (1.0-4.9)	8,966 (6,091-14,734)	17,352 (2,172-19,285)	26,339 (9,529-28,304)		26 (13-32)
76,978	98		29.8	2.9 (0.8-8.7)		8.5 (8.0-12.5)	176,357 (125,716-530,046)	481,455 (149,232-661,085)	657,811 (602,752-861,356)		285 (207-874)
76,364	241		n.r.	1.2 (1.0-3.4)		5.8 (5.4-6.7)	81,611 (80,001-218,672)	361,300 (202,851-369,179)	442,911 (397,859-470,849)		80 (82-224)
366,154	2,126		n.r.	2.4 (2.1-2.9)		7.6 (7.0-8.8)	815,636 (457,493-1,408,647)	2,191,732 (1,245,867-3,068,345)	2,917,368 (2,437,421-3,760,035)		5,906 (2,719-7,489)

Alpha-3 codes were obtained from United Nations [60]; estimated lower and upper ranges are shown parenthesis; n.r. denotes not reported. For expansion factors (EF) based on Undunaga et al. [7], values were obtained by multiplying the average reported episodes of dengue in 2001-2010 by the corresponding EF, as reported by Undunaga et al. [7]. The range in parentheses for the total hospitalized and dengue episodes and deaths corresponds to the 95% certainty level using 1,000 Monte Carlo simulations. We varied EFs using triangular distributions based on [7], and assumed that the EF for the total deaths was the same EF for hospitalized dengue episodes. While more severe episodes of dengue are more likely to be reported, there is some evidence of underreporting of severe dengue resulting in death [61], and recent studies of dengue is associated with several health complications [62-67]. We expect that some of these resulting deaths would not be reported as dengue. Reported cases of dengue were available until September 2010, the number of cases for the remaining months were extrapolated based on comprehensive surveillance data from Thailand and Indonesia [31,32], that the time distribution of dengue episodes was similar. 13216,17,26,27,29-35,68. /journal.pntd.0002055.g001



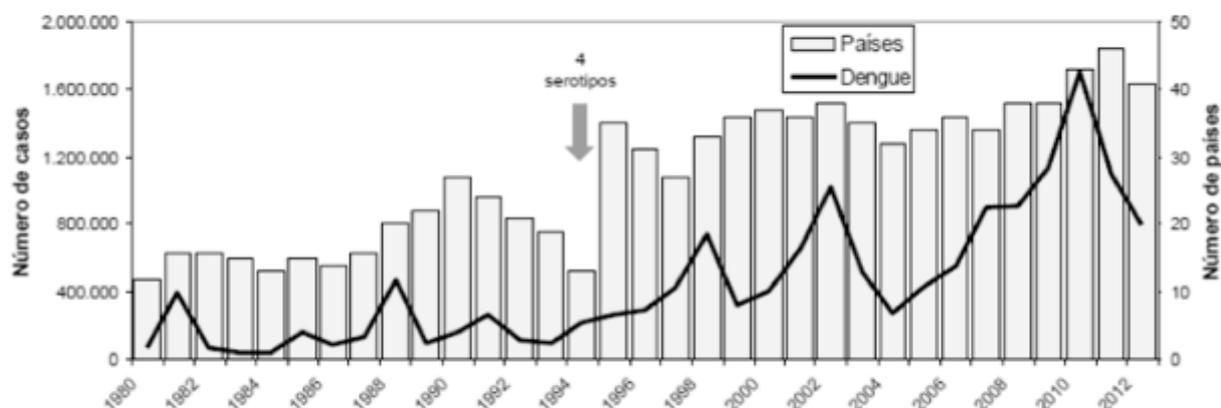
SITUACIÓN DEL DENGUE EN LAS AMÉRICAS

América latina está inmersa en una situación hiperendémica, con casi todos los países afectados. La última gran epidemia de dengue en las Américas se registró el año 2010 y cobró 1167 personas fallecidas y 1800000 personas contrajeron la enfermedad.

Desde 1995 a 2012 (SE 36), más de 30 países en las Américas han notificado un total de 10.448.361 casos de dengue (OPS/OMS 2012). El número de casos de dengue grave en el mismo período fue de 238.224. El total de fallecidos por dengue desde 1995 a 2012 (SE36) fue de 4.816

Los cuatro serotipos del dengue están circulando en la región (DENV-1, 2, 3, y 4)

Número anual de casos de dengue y número de países que reportan casos en la Américas. 1980 - 2012*



Más de 40 países reportan casos de dengue desde 1995 que circulan los 4 serotipos simultáneamente.

Ocho países concentran el 89,3% de los casos de dengue en la región de las Américas.

En el año 2011 cuatro países reportaron una incidencia mayor que el valor regional. Estos países fueron Brasil, Bolivia, Paraguay y El Salvador. En el año 2012 se ha observado una reducción del 14,1% en el número de casos de dengue comparado con el año 2011.

Ocho países concentran el 90% de las muertes por dengue entre 2005 y 2012: Brasil, Colombia, República Dominicana, México, Paraguay, Honduras, Bolivia, Guatemala.

PAISES CON MAYOR INCIDENCIA DE DENGUE EN LAS AMÉRICAS PERIODO 2005 - 2012

Pais	Dengue	% acumulado	Incidencia 2011 (x100.000 hab.)	Incidencia 2012* (x100.000 hab.)
Brasil	4.623.501	61,9	399,01	247,68
México	561.205	69,4	61,40	68,26
Venezuela	457.361	75,5	111,16	50,38
Bolivia	174.379	77,8	274,30	377,68
Colombia	412.476	83,4	144,76	156,68
Honduras	176.341	85,7	126,19	91,06
Paraguay	129.398	87,5	665,71	481,52
El Salvador	135.845	89,3	325,72	417,95
Total Regional	7.472.284		201,17	145,30

En el año 2011 cinco de estos ocho países presentaron una letalidad mayor que la letalidad Regional, lo que refleja un deterioro de su sistema sanitario.



DENGUE

A pesar de ello, en el año 2012 en la región de las Américas se ha registrado una reducción de 26% de las muertes comparado con el año 2011.

Paraguay es el País más castigado por la epidemia: el año 2011 reportó 62 fallecidos; el año 2012 más de 30000 casos y 70 fallecidos y entre Enero y Abril del año 2013 lleva reportando 70000 casos y aún 1148223 por confirmar. De los casos este año ya han fallecido 48.

Los factores condicionantes de la transmisión del dengue en las Américas son:

- ✓ Crecimiento poblacional sin precedentes (mega ciudades)
- ✓ Urbanización no controlada ni planificada;
- ✓ Inadecuado ordenamiento ambiental;
- ✓ Migración y turismo;
- ✓ Cambio climáticos
- ✓ Pobreza y pobreza extrema.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE DENGUE EN EL PERÚ

DEPARTAMENTOS	Número de casos			Incidencia x 1000	%	Muertes
	Confirmados	Probables	Total			
LORETO	1038	561	1599	1.57	18.41	2
MADRE DE DIOS	1031	87	1118	8.54	12.87	1
UCAYALI	241	1587	1828	3.78	21.04	1
JUNIN	175	94	269	0.20	3.10	0
SAN MARTIN	164	774	938	1.15	10.80	1
AMAZONAS	131	151	282	0.67	3.25	0
PIURA	105	1310	1415	0.78	16.29	2
LIMA	92	376	468	0.05	5.39	0
ANCASH	84	321	405	0.36	4.66	0
HUANUCO	42	18	60	0.07	0.69	1
LAMBAYEQUE	21	72	93	0.08	1.07	0
TUMBES	15	158	173	0.75	1.99	0
CAJAMARCA	12	5	17	0.01	0.20	0
PASCO	6	4	10	0.03	0.12	0
LA LIBERTAD	1	10	11	0.01	0.13	0
CUSCO	0	0	0	0.00	0.00	0
CALLAO	0	1	1	0.00	0.01	0
HUANCAVELICA	0	0	0	0.00	0.00	0
ICA	0	0	0	0.00	0.00	0
AREQUIPA	0	0	0	0.00	0.00	0
AYACUCHO	0	0	0	0.00	0.00	0
APURIMAC	0	0	0	0.00	0.00	0
MOQUEGUA	0	0	0	0.00	0.00	0
PUNO	0	0	0	0.00	0.00	0
TACNA	0	0	0	0.00	0.00	0
Total general	3158	5529	8687	0.29	100.00	8

FUENTE: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica - DGE - MINSA

Hasta la semana epidemiológica 16, el número de casos notificados de dengue en el Perú es de 8687 de los cuales se han confirmado 3158 y la diferencia figura como casos probables.

El 79% de los casos notificados es dengue sin signos de alarma; el 21% dengue con signos de alarma y 0.5% dengue grave. De este total hay ocho fallecidos.

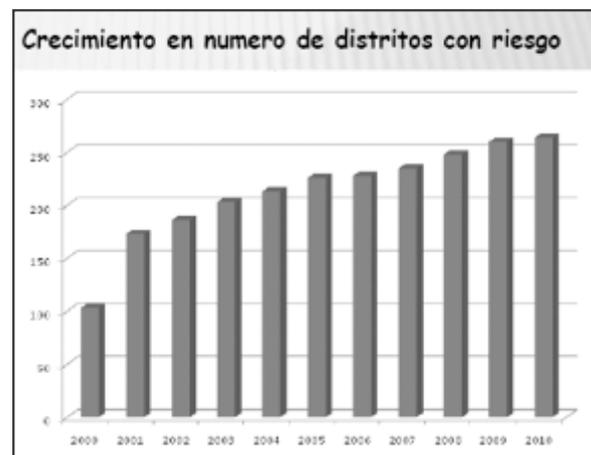
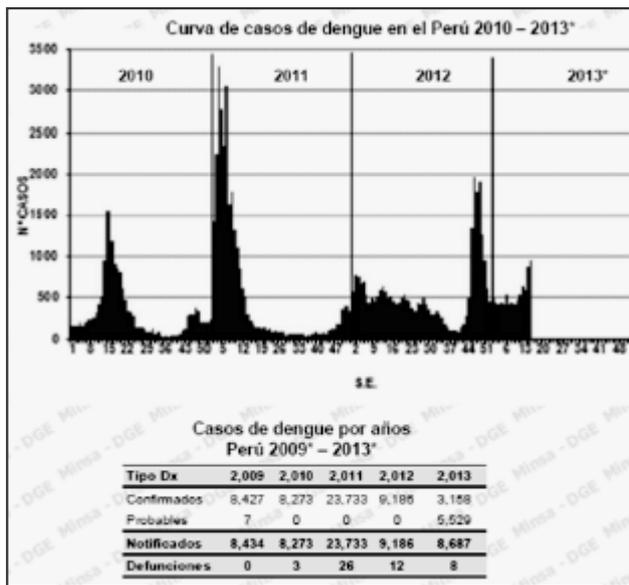


DENGUE

Son dieciséis las regiones que en este año vienen reportando casos pero el 79.4% del total de casos está concentrado en los departamentos de Loreto, Madre de Dios, Ucayali, Piura y San Martín.

Los serotipos que en este año se han confirmado encuentran circulando en el País son DEN-1; DEN-2 y DEN-4

La evolución de dengue en los últimos tres años en el País ha pasado por un brote nacional que significó declarar en emergencia sanitaria a cinco regiones del País, incluida Piura y fue en el brote del año 2011, el cual puede observarse en la gráfica siguiente acompañado de el número de distritos con presencia de *Aedes aegypti*.



El brote del año 2011 significó 23733 casos notificados, todos confirmados ya sea por laboratorio o por nexo epidemiológico. En ese año ocurrieron 26 fallecidos siendo comparativamente una de las tasas de letalidad más bajas en la región de las Américas que venía sosteniendo el mayor brote de dengue de los últimos quince años, el cual comenzó el año 2010.

De los 1838 distritos que existen en el Perú, en 227 de ellos (12%) se ha demostrado circulación de *Aedes aegypti*. Estos distritos acumulan 12762545 habitantes que son los susceptibles y expuestos, en riesgo de ser infectados por el virus. El número de distritos tiene tendencia a seguir incrementándose lo mismo que el número de personas expuestas a infectarse y enfermar. La dispersión del mosquito *Aedes aegypti* es hacia distritos cada vez a mayor altura sobre el nivel del mar, lo que muestra su adaptabilidad y las modificaciones del clima.

Ante esta situación, la OMS recomienda una estrategia multidisciplinaria y complementaria que abarque cinco áreas de trabajo: diagnóstico y control de casos; vigilancia epidemiológica integrada y respuesta a brotes de casos; control sostenido del vector; implementación futura de vacunas e implementación de las investigaciones.

Si se aplicase esta estrategia multidisciplinaria, para el 2020 se podría reducir la incidencia del dengue en un 25% y la letalidad en un 50%.



DENGUE

SITUACIÓN DE DENGUE EN PIURA

Distritos	DIAGNOSTICO		TOTAL
	CONFIRMADO	PROBABLES	
Pariñas	54	709	763
Mancora	27	281	308
Sullana	11	183	194
Castilla	11	68	79
Piura	4	68	72
P.Nuevo de Colan	2	65	67
Bellavista	8	57	65
Miguel Checa	5	27	32
Tambogrande	2	29	31
Chulucanas	0	14	14
Catacaos	0	9	9
Salitral (P)	0	8	8
Marcavelica	0	7	7
Querrecotillo	1	5	6
Morropon	0	4	4
Paita	0	3	3
Negritos	0	3	3
Los Organos	0	3	3
Ignacio Escudero	0	2	2
Vichayal	0	2	2
El Alto	0	2	2
El Arenal	0	2	2
Salitral	0	1	1
La Union	0	1	1
La Arena	0	1	1
San Juan de Bigote	0	1	1
Lobitos	0	1	1
Sechura	0	1	1
Importados	0	14	14
Total	126	1570	1696



En el presente año hasta la SE 16 se han reportado 218 casos de dengue con señales de alarma, encontrándose en el distrito de Pariñas la mayor parte con un total de 140 casos. También informamos la presencia de 3 casos de dengue grave, Pariñas (2 casos) y Sullana (1 caso) respectivamente y dos fallecidos

Históricamente en los casos autóctonos se ha identificado 04 serotipos de Dengue en el Departamento de Piura: DEN-1 y DEN-3 en Piura; DEN-4 en Paita y Chulucanas y el DEN-2 en Máncora y Los Órganos. Para el presente año, en los brotes de dengue se está reportando el Serotipo DEN-2.

El 44% de todos los notificados son género masculino, el 56% género femenino. Por grupos de edad 22.04% son de 0 a 11 años de edad; 15.6% de 12 a 17 años de edad; 26.13% de 18 a 29 años de edad; el 30.35% de 30 a 59 años; y 5.81% son de 60 años a más.

La curva de casos notificados de dengue en el presente año aún mantiene un nivel alto en la tendencia, a pesar que en las últimas dos semanas epidemiológicas muestra un descenso de notificaciones.



Del 14 de Febrero al 8 de Abril 2013 el personal nombrado del sector salud en la región Piura acató un paro por reclamos de beneficios sociales. En Pariñas la última evaluación de índice aélico se realizó en el mes de Diciembre 2012. Recién el 19 de Marzo se inició la colocación de larvicida (abate) en los recipientes con agua dentro de las viviendas del distrito, sin conocer el índice aélico, pero con un número de personas con síntomas y signos de dengue, que cada día crecía.



Hasta el 1 de Mayo había un 36.76% de viviendas que no había podido ser intervenida. Máncora que es el segundo distrito en aportar casos en la región muestra un panorama parecido: ha culminado la fase de “Barrido Focal” con un 62.7% de cobertura. Con estos resultados los casos continuarán.

APLICATIVOS DE REFUERZO

UBÍQUESE EN LA JURISDICCIÓN ASIGNADA A SU ESTABLECIMIENTO DE SALUD : ANOTE LOS SECTORES EN QUE ESTÁ DISTRIBUIDO, EL MES Y EL VALOR DEL ÚLTIMO ÍNDICE AÉDICO EVALUADO EN CADA UNO DE LOS SECTORES

E.E.SS. _____ CATEGORIA _____

SECTOR	MES	I.A.

UBÍQUESE EN LA JURISDICCIÓN DE SU EE.SS.:

¿Cuál es el porcentaje de predios que rechazan el ingreso de personal de salud para inspeccionar y abatizar? _____

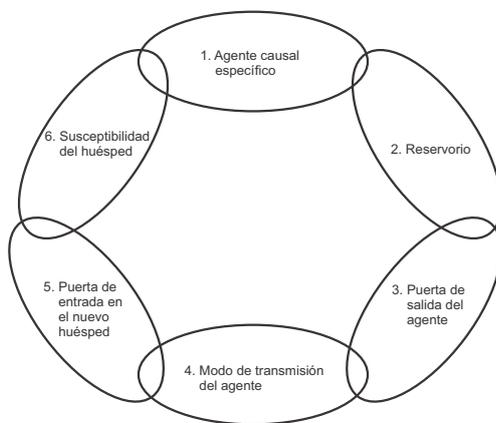
¿Qué acciones a desarrollado la autoridad sanitaria distrital para revertir esa situación?



Cadena epidemiológica

Son los pasos que conducen a la aparición de una enfermedad infecciosa. Su utilidad consiste en que conociendo cada uno de sus componentes podemos ubicar al más vulnerable para poder romper la transmisión de la enfermedad y prevenir la aparición de un brote o epidemia.

La estructura básica de una cadena de transmisión de enfermedades infecciosas es la siguiente:



Agente Infeccioso: Es el organismo responsable de la enfermedad infecciosa. **Es importante el inóculo, su Infectividad, patogenicidad, virulencia, especificidad, mutación**

Reservorio: Lugar donde los microorganismos se mantienen, crecen y se multiplican. Puede ser animado o instrumental o la tierra. Las personas infectadas pueden ser asintomáticas (portador sano, periodo de incubación, periodo de convalecencia) a quien es difícil identificar como infectado

Puerta de Entrada: Corresponde a los lugares por donde el agente ingresa al huésped susceptible.

Modo de transmisión: Es el mecanismo por el cual el agente infeccioso es transportado desde la puerta de salida del reservorio a la puerta de entrada del huésped susceptible. Puede ser directo o indirecto y éste a su vez puede ser indirecto biológico o indirecto no biológico. Para que la transmisión indirecta sea biológica (a través de un vector biológico) no basta que el agente sea transportado por un ser vivo sino que debe ser transportado en el interior del mismo (no sobre su superficie) y desarrollar en su interior alguna etapa de su ciclo biológico

Puerta de Salida: Es el sitio por donde el agente infeccioso abandona al huésped.

Huésped susceptible: es un ser vivo que no tiene inmunidad específica a un agente determinado y al estar en contacto con él, puede desarrollar la enfermedad producida por el agente.

CADENA EPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE

AGENTE ETIOLÓGICO: Todas las formas clínicas del dengue son causados por el virus del dengue, un virus ARN pequeño pertenecientes al grupo de los arbovirus llamados así por ser virus transmitidos por artrópodos, del cual se han descrito cuatro tipos en la actualidad, cada uno con propiedades antigénicas diferentes. Cualquiera de los cuatro tipos del virus es capaz de producir el dengue. Ampliaremos en la página 17.

RESERVORIO: los virus son perpetuados en un ciclo que abarca al ser humano y al mosquito *Aedes Aegypti* en centros urbanos de clima tropical/subtropical. Un ciclo mono-mosquito pudiera servir como reservorio.

PUERTA DE ENTRADA: es la zona de la piel en la que el mosquito pica. Es decir, la puerta de entrada del dengue es la barrera de defensa inmunológica primaria.



MECANISMO DE TRANSMISIÓN: la enfermedad se propaga por la picadura de mosquito hembra, que ha adquirido el virus causal al ingerir la sangre de una persona infectada con el virus. No se puede transmitir el virus directamente de persona a persona, ya que el mismo se replica en las glándulas de la saliva del *Aedes aegypti*.

PUERTA DE SALIDA: Es la zona de la piel en la cual el mosquito aspira sangre de la persona infectada y con ella los virus, quedando infectado el mosquito.

HUÉSPED SUSCEPTIBLE: se distinguen varios factores, como la predisposición (algunas personas suelen atraer más a los mosquitos que otros) o el estado inmunológico de la persona ante el dengue.

APLICATIVO DE REFORZAMIENTO

Primigesta de 24 años de edad y 39 semanas de gestación. Con hipertensión arterial y fiebre de 2 días de evolución. Se procedió a realizar un manejo de primer nivel con reposo, acetaminofén y control diario. Veinticuatro horas después siguió presentando fiebre e hipertensión arterial ligera. Leucopenia, trombocitopenia (132.000 mm^3) y aumento discreto de las enzimas hepáticas. Es derivada a hospital nivel II donde se hospitaliza. Le diagnostican Hipertensión inducida por el embarazo, síndrome HELLP, dengue hemorrágico el cual se confirma con IgM positivo.

Es referida a un hospital de III nivel por sangrado vaginal, sufrimiento fetal agudo (SFA), hemodinámicamente inestable. Es cesareada, y en posoperatorio fallece. En contraste, el recién nacido a término, con SFA, APGAR 5/10 (5'), 7/10 (10'), es internado en UCI donde se inició un manejo con ventilación mecánica, apoyo inotrópico, líquidos y se evidenció trombocitopenia (70.000 mm^3) que progresivamente empeoró (15.000 mm^3), con pruebas hepáticas y de coagulación alteradas, y sangrado digestivo y pulmonar. El diagnóstico: dengue grave, el cual fue tratado con plasma, vitamina K y antibióticos (por sospecha de sepsis temprana). Finalmente se le dio de alta con leve ictericia. Hubo reporte positivo de IgM para dengue. (5)

Si se sostiene que el mecanismo de transmisión del dengue es indirecto biológico (a través de un mosquito que lo lleva en sus glándulas salivales y lo inocula al aspirarnos sangre). Este caso plantea que puede existir transmisión directa. En este ejemplo transmisión transplacentaria o vertical madre-feto. ¿Es aceptado este mecanismo de transmisión del dengue en la comunidad científica? Discútalos con el expositor.

EL AGENTE ETIOLÓGICO

El virus del dengue (DENV) es el agente que causa de enfermedad conocida como fiebre del dengue. Pertenece al grupo de los arbovirus (se llaman así porque son virus transmitidos por artrópodos). El virus de dengue se transmite por la picadura de las hembras de mosquitos del género *Aedes*.

Se sostiene que el origen del DENV es africano, principalmente porque muchos de los más diversos mosquitos que transportan flavivirus están distribuidos exclusivamente en África y, a menudo, infectan a primates.

La historia evolutiva del DENV, parece ser reciente. Hasta hace unos siglos el dengue era fundamentalmente una enfermedad selvática, constituyéndose ahora uno de los únicos arbovirus que ha logrado una adaptación no selvática.

Una pregunta obligada con relación al virus del dengue es ¿Por que el virus existe como cuatro serotipos? Según la hipótesis planteada por Holmes (8) esto puede explicarse de dos maneras:



DENGUE

1. La más aceptada es que el DEN-V se separó en cuatro linajes distintos debido a divisiones ecológicas o geográficas (alopátricas) en diferentes poblaciones de primates, de modo que los cuatro serotipos evolucionaron independientemente.

2. Alternativamente, el DEN-V pueden haber evolucionado de un único virus (dentro de una misma población) debido a que la presencia de los cuatro serotipos antigénicamente diferentes facilitó la transmisión viral a través del fenómeno de ampliación dependiente de anticuerpos. En virtud de este modelo, la selección natural favorece a los virus con un grado de disimilitud antigénica que maximiza la ampliación dependiente de anticuerpos, lo que facilita su transmisión recíproca.

TAXONOMIA DEL VIRUS:

FAMILIA: FLAVIVIRIDAE

GÉNERO: FLAVIVIRUS

ESPECIE: DENGUE

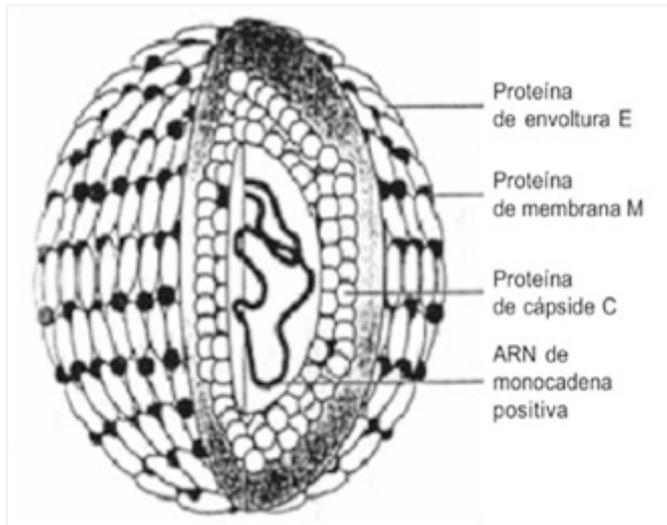
SEROTIPO	GENOTIPO	LINAJE O CLADO
	AméricaAfrica (AMAF)	India I(cepas americanas)
		India II (cepas africanas y del sudeste asiático)
DENV-1	MALASIA (MAL)	UNICO
	Thailandia (HAI)	UNICO
	Asia (ASIA)	UNICO
	Pacífico Sur (SP)	UNICO
DENV-2	AMERICANO	UNICO
	ASIÁTICO AMERICANO	I (Brasileño 1990 y 1998)
		II (Brasileño 2007 y 2008)
	ASIÁTICO I	UNICO
	ASIÁTICO II	UNICO
SELVÁTICO (entre primates no humanos)	UNICO	
DENV-3	I	UNICO
	II	UNICO
	III	UNICO
	IV	UNICO
DENV-4	I	UNICO
	I	UNICO
	III	UNICO
	SELVÁTICO	UNICO

A esta misma familia pertenecen los virus que causa la fiebre amarilla, encefalitis de San Luis, fiebre del Oeste del Nilo, encefalitis Japonesa, entre otras.

La enfermedad puede ser causada por cualquiera de los serotipos que conforman el complejo dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Filogenéticamente, para cada uno de los serotipos se han identificado distintos genotipos (término genérico asignado a grupos por diferencias en su secuencia nucleotídica). Cada serotipo confiere inmunidad homóloga específica permanente y no hay inmunidad cruzada o heteróloga o si la hay esta dura muy poco tiempo.



ESTRUCTURA VIRAL



La partícula viral del dengue es de forma esférica y mide entre 40 y 60 nm de diámetro. Tiene una envoltura formada por proteínas (Principalmente proteína E, y proteína M) que cubre completamente la superficie del virus. El material genético se encuentra protegido por una nucleocápside circular de simetría poliédrica. El diámetro del núcleo es de 25-30 nm. Entre la envoltura y la nucleocápside se encuentra una bicapa lipídica cuyos lípidos se derivan de la membrana celular del huésped. El genoma está compuesto por una sola molécula de ARN de cadena sencilla lineal, de sentido positivo, de 10703 nucleótidos y de alta variabilidad genómica.

Por sí mismos, los ácidos nucleicos genómicos son infecciosos por lo que para su manipulación en laboratorio se exige nivel de bioseguridad 2 (BLS-2)

El genoma del DENV es un ARN de 11 Kb y está constituido por dos regiones no transcritas (5'NTR y 3'NTR) responsables de la estructura del ARN y codifica una única proteína "precursora" que luego de ser clivada (seccionada) por enzimas, da origen a tres "proteínas estructurales" del virus: nucleocápside (C); proteína asociada a la membrana (M); proteína de envoltura (E) y a siete proteínas "no estructurales" (NS1- NS2A- NS2B- NS3- NS4A- NS4B- NS5).

Los dominios proteicos responsables de la neutralización, fusión e interacciones con el receptor del virus están asociados a la proteína de envoltura (E). (7).

Conociendo la estructura proteica del virus y su genoma se puede investigar la creación de vacunas en base a las propiedades inmunogénicas de estas estructuras, lo cual aún no se concreta.

Un individuo puede infectarse hasta cuatro veces por serotipos heterólogos, y se ha descrito que aquellos que han experimentado infección previa son mucho más propensos a desarrollar formas graves de la enfermedad. Sin embargo, hay estudios que indican diferencias en la virulencia como factor determinante de la patogénesis de la enfermedad por DENV (7).

De las diferentes epidemias registradas en la segunda mitad del siglo pasado, los casos graves se asociaron al serotipo DENV-2 (PAHO, 1990). Posteriormente, se demostró el desplazamiento del genotipo Americano por el genotipo Asiático y la relación de éste último con la emergencia de los casos severos.

La combinación entre análisis filogenético y epidemiológico ha indicado la existencia de tres a seis genotipos dentro de cada uno de los serotipos de DENV asociados con las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad.

REPLICACIÓN Y TRANSMISIÓN DEL VIRUS DEL DENGUE

1. El mosquito hembra de *Aedes aegypti* aspira virus al alimentarse con sangre de una persona infectada.
2. El virus se replica en el intestino y otros órganos del mosquito e infecta glándulas salivales.
3. El virus se replica en glándulas salivales del mosquito infectado.



4. El virus es transmitido a una persona durante la picadura para aspirar sangre dado que antes de aspirar sangre segrega saliva cuyas enzimas tienen propiedades anticoagulantes.
5. El virus se replica en “órganos diana” de la persona infectada
6. El virus infecta glóbulos blancos y tejido linfático
7. El virus liberado circula en sangre, originando manifestaciones clínicas.

Vacuna contra el Dengue

Existen varias vacunas en desarrollo que están orientadas a conseguir eficacia frente a los cuatro serotipos.

LABORATORIO	ESTUDIO EN LABORATORIO	ESTUDIO DE CAMPO FASE I	ESTUDIO DE CAMPO FASE II	ESTUDIO DE CAMPO FASE III	APROBACIÓN	ESTUDIO DE CAMPO FASE 4	INTRODUCCIÓN
Mahido/SANO FI-PASTEUR							
WRaid/GSK Biologicals							
Acambis, SANOFI PASTEUR							
U.S. NIAID, Johns Hopkins University							
U.S. FDA							
InViragen/Shantha							
WRAIR Vacuna inactivada							
Hawaii Biotech							

Una de ellas es la de la empresa Sanofi Pasteur y que en Noviembre 2012 publicó en la revista Lancet (6) sus datos de la fase 2b, es decir, un ensayo realizado en 4.000 niños de cuatro a 11 años de Tailandia, el País con mayor número de casos en el mundo (como se mostró en la página 8). Los sujetos a investigar fueron divididos en dos grupos: uno, formado por 2.669 participantes, recibió la vacuna contra los cuatro tipos de virus (tetravalente) y el otro de 1.333 voluntarios, una inyección placebo.

Tras un periodo de seguimiento de 25 meses se comprobó que la vacuna es eficaz en un 61,2% contra el DENV- 1, en un 81,9% para DENV-3 y en un 90% contra el DENV-4. El DENV-2 “esquivó la vacuna”. Si se consolidan todas las cuatro cohortes en una sola, se tiene que la eficacia para los cuatro serotipos en esta fase es de 30.2%.

La vacuna no protegió contra el serotipo DENV-2 a pesar que sí se comprobó respuesta inmunogénica contra el DENV-4 en los últimos doce meses del estudio. Estudios en fase III que ya están en curso con unos 31.000 voluntarios y ayudarán a documentar la eficacia en una mayor población y en diferentes entornos epidemiológicos.



El Vector

TAXONOMIA DELA EDES AEGYPTI

REINO	ANIMAL
PHYLLUM	ARTRÓPODOS
SUBPHYLLUM	MANDIBULATA
CLASE	INSECTOS
ORDEN	DIPTEROS
SUBORDEN	NEMATOCERA
FAMILIA	CULICIDAE
SUBFAMILIA	AEDINAE
TRIBU	AEDINI
GENERO	AEDES
SUBGÉNERO	STEGOMYIA ²
ESPECIE	<i>Aedes aegypti</i> ; <i>Aedes albopictus</i>

Aedes aegypti (Linnaeus, 1762), es un mosquito cuyo origen se ubica biogeográficamente en la región Etiópica (África), que concentra la mayor cantidad de especies del Subgénero *Stegomyia* Theobald, (1901) al cual este culicidioso ("mosquito") pertenece. Allí este mosquito es aún hoy una especie silvestre, habitando libre del contacto con el hombre

Desde Etiopía inició hace siglos una dispersión cosmopolita, acompañando los viajes del hombre a través del globo. Eficaz vector de arbovirosis como la fiebre amarilla, la Fiebre de Chikungunya, la filariasis y el dengue, motiva con esta última enfermedad una de las grandes problemáticas de salud pública mundial actual, con alta morbilidad capaz de bloquear las actividades de ciudades y países en picos epidémicos de esta enfermedad viral.

Esta dispersión, al ser trasladado en los equipajes y vehículos de transporte terrestre, aéreo, marítimo en todos los desplazamientos de la humanidad lo ha llevado a constituirse en un mosquito cosmopolita. Su presencia es detectada en la mayor parte de las áreas tropicales o subtropicales del planeta, comprendidas entre los 45° de latitud norte y los 35 de latitud sur, en las zonas isotermales intermedias a los 20°C

Aedes aegypti, es un ejemplo de adaptación de una especie de mosquito al ámbito humano, con criaderos, hábitat, fuente de alimentación, desplazamientos activos y pasivos ligados al ámbito domiciliario. Un desafío para el control y la vigilancia epidemiológica del siglo XXI.

Hasta la actualidad y desde 1980, se asiste a una constante dispersión y re infestación de diversas áreas de las Américas con *Aedes aegypti*. Este hecho, ha motivado más frecuentes e importantes epidemias de dengue en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela, México, toda Centroamérica, Antillas y Estados Unidos, entre otros países.

²En el año 2005 estudios moleculares llevaron a reclasificar *Stegomyia* como género, cambiando algunos autores el nombre del mosquito por *Stegomyia aegypti* al igual que se hizo con el *Aedes albopictus* que pasó a ser denominado homológicamente *Stegomyia albopicta*; sin embargo, estos estudios han sido muy discutidos, de forma que actualmente el nombre usado de forma mayoritaria es el de *Aedes aegypti*, como exigen a partir de diciembre de 2005 los editores de las revistas científicas más importantes del sector.

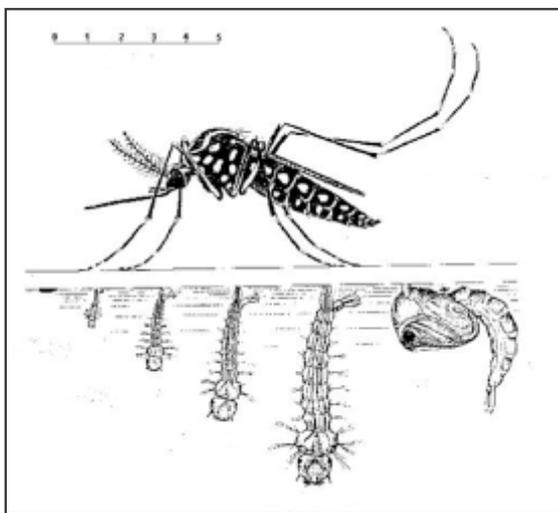


BIOLOGÍA DEL VECTOR

Sus hábitos son netamente antropófilos y domésticos, con radicación de criaderos en la vivienda o su peridomicilio (jardines, construcciones anexas a la casa, patios, etc.)

Depósitos de agua, ubicados en objetos o construcciones, como neumáticos, baterías viejas, recipientes de todo tipo, botellas, floreros, depresiones en troncos de árboles, huellas de pisadas de ganado vacuno en terreno blando, piletas, entre otros, le sirven a *A. aegypti* para establecer sus criaderos en agua con bajo tenor de materia orgánica y de sales disueltas, mediante la puesta de huevos en la superficie del recipiente a la altura de la internase agua-aire.

Los huevos, menores al milímetro de largo, son inicialmente de color blanco, para tornarse negros con el desarrollo del embrión, que evoluciona en óptimas condiciones de temperatura y humedad en un lapso de 2 a 3 días. Con posterioridad a ese período, los huevos son capaces de resistir desecación y temperaturas extremas con sobrevida documentada de hasta dos años. La mayor parte de cada postura es de eclosión rápida, mientras un porcentaje reducido, constituyen los llamados huevos resistentes, inactivos o residuales, capaces de largas sobrevidas



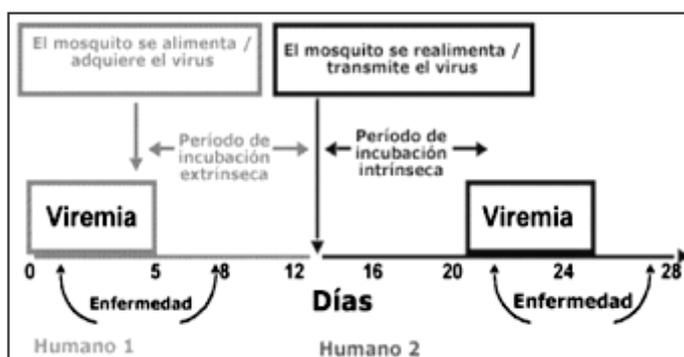
Las larvas que emergen inician un ciclo de cuatro estados larvarios, creciendo a lo largo de tres mudas desde un largo de 1 mm a los 6 o 7 mm finales. Estas larvas, que poseen como caracteres morfológicos típicos fuertes espículas torácicas laterales quitinizadas, peine de escamas unilineal en 8° segmento y sifón con forma de oliva corta, que destaca por su color negro, se alimentan con el zoo y fitoplancton de los recipientes que habitan.

Su desarrollo, se completa en condiciones favorables de nutrición y con temperaturas de 25 a 29°C, en 5 a 7 días, estando dotadas de movimientos característicos verticales, entre fondo y superficie, desplazándose en forma de "S" durante los mismos. Son incapaces de resistir temperaturas inferiores a 10°C, o superiores a 44 o 46°C,

impidiéndose a 13°C su pasaje a estadio pupal. La pupa no requiere alimentación y entre 28 y 32°C, completa su desarrollo hasta la emergencia del adulto en 1 a 3 días. Las variaciones extremas de temperatura pueden dilatar este período

El ciclo completo de *A. aegypti*, de huevo a adulto, se completa en óptimas condiciones de temperatura y alimentación, en 8-10 días

El adulto emergente, es un mosquito de color negro, con diseños blanco-plateados formados por escamas claras que se disponen simulando la forma de una "lira", en el dorso del tórax, y mostrando un anillado característico a nivel de tarsos, tibia y fémures de las patas.



Quién pica es la hembra y lo hace para aspirar sangre. Los mosquitos se reproducen 1 o 2 días después de convertirse en adultos. Posteriormente, las hembras comienzan a alimentarse de sangre, que proporciona la proteína necesaria para el desarrollo de los huevos. Las hembras tienen una preferencia por la sangre humana. Ellas atacan con voracidad. Son activas durante el día y pueden picar a varias



personas diferentes, lo que explica la rápida explosión de las epidemias de dengue. Una vez que ingresa el virus al interior del Aedes hembra, el periodo de incubación extrínseca es de 8-12 días. A partir de este plazo la mosquito infectará a todo el que pique, por el resto de su vida.

En cada ovoposición depositan de 100 a 300 huevos. Pueden ovopositar cada 3-5 días. No vuelan más allá de 50 mts salvo cuando buscan sitio para ovopositar. Existen evidencias de que una hembra grávida puede volar hasta 3 kilómetros para buscar un lugar dónde depositar sus huevos, existiendo inclusive reportes que refieren que en el sudeste de Texas se encontraron huevos en trampas de ovipostura a más de 8 kilómetros de la vivienda humana más cercana. En cuanto a la altura de vuelo, los Aedes aegyptus no pasan más allá del séptimo piso de un edificio, volando desde el primero.

La vida de estos mosquitos en condiciones naturales es en promedio 20-30 días aunque en condiciones de captura en laboratorio pueden vivir hasta 8 semanas.

Los esfuerzos de la humanidad por controlar su dispersión, densidad vectorial se han organizado desde hace siglos, en eliminación de criaderos, control químico (larvicidas, adulticidas), control físico, control biológico todos ellos en el mejor de los casos con un éxito costoso y transitorio.

La evolución del control químico (abatización, control focal, fumigación, nebulización, etc.), control físico (recojo de inservibles, "lava lava; tapa – tapa) los conocemos. Las experiencias del control biológico a las larvas del Aedes con Bacillus turingiensis igualmente. Adjunto el último reporte de control biológico exitoso contra el vector adulto.

CONTROL BIOLÓGICO CON LA BACTERIA WOLBACHIA

Investigadores australianos y estadounidenses cuentan sus hallazgos en la revista 'Nature'. Hay un trabajo previo de más de 20 años y varias casualidades. Un equipo de investigadores estaba estudiando los efectos de la bacteria 'Wolbachia' en las moscas del Valle de California. Otro grupo de científicos desarrollaba modelos matemáticos para comprender mejor la genética de los saltamontes de los Alpes franceses. Un día, por casualidad, se juntaron ambas investigaciones y de ahí nació la estrategia para controlar el dengue.

La nueva investigación muestra que la bacteria 'Wolbachia' es capaz de bloquear el dengue en los mosquitos y, por tanto, evitar que éstos lo transmitan a las personas. Los autores del estudio, financiado por la fundación Bill & Melinda Gates, en condiciones controladas de laboratorio, introdujeron la bacteria en algunos mosquitos Aedes aegypti y después los fueron introduciendo a los mosquitos de laboratorio progresivamente durante dos meses y medio, hasta introducir a 150.000 en cada localidad. Cada dos semanas vigilaban cómo iba el experimento. En los primeros 15 días, la población de mosquitos con la bacteria 'Wolbachia' se había incrementado un 15%. En la siguiente visita ya llegaba al 60% y finalmente consiguió reemplazar por completo a los otros miembros que transmitían el dengue, con la consiguiente eliminación del virus en esa zona.

“Se trata de la primera vez que se consigue eliminar a la población responsable de transmitir el dengue, por lo que el siguiente paso es liberar a mosquitos modificados en el sudeste asiático y América del Sur, donde la enfermedad es endémica. El objetivo es la erradicación”, señala Ary Hoffman, del departamento de genética de la Universidad de Melbourne (Australia). Además los investigadores, que van a seguir soltando a mosquitos con la bacteria en otras zonas australianas, consideran que esta estrategia podría ser útil para controlar otras enfermedades como por ejemplo la malaria”.

Como vemos estos resultados sobre el control del mosquito transmisor son más alentadores que los revisados con el avance de las vacunas contra el virus tetravalente.



APLICATIVO DE REFORZAMIENTO

MENCIONE CUATRO EFECTOS DAÑINOS DE LA FUMIGACIÓN (control químico)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

¿POR QUÉ LA POBLACIÓN EXIGE FUMIGACIÓN A COLEGIOS AL INICIO DEL AÑO ESCOLAR? ¿ES EFICAZ?

El Huésped

Se reconocen tres huéspedes para el virus del dengue: los primates no humanos; el *Aedes aegypti* y las personas. En este ítem abordaremos a las personas.

En los humanos, la mayoría de las infecciones por el DENV son subclínicas. De las formas clínicas, la más frecuente es fiebre del dengue (dengue sin signos de alarma), que es auto limitado. Las formas más graves se relacionan frecuentemente a una respuesta inmunopatológica heteróloga, o a otros factores del huésped o del virus.

Los mecanismos de patogénesis por DENV no están bien definidos, ya que no existen modelos animales apropiados para estudiar el curso de la enfermedad. Únicamente se tienen datos de pacientes, los cuales son muy diversos y no permiten entender bien los fenómenos patológicos que ocurren en el transcurso de la infección. No obstante, varios factores⁴ se relacionan con la patogénesis de DENV: 1) factores virales, tales como la virulencia y la transmisibilidad del virus, y 2) factores del huésped, tales como la respuesta inmune, su condición inmunológica y sus características genéticas.

Nos vamos a centrar en los factores del huésped, dado que los relacionados con el virus los hemos tratado antes (págs. 17-20).

ETIOPATOGÉNESIS DEL DENGUE

TROPISMO DE DENV

Las células blanco y el tropismo de los DENV desempeñan un papel importante en el desenlace de la infección por dengue. Tres sistemas tienen un rol fundamental en la patogénesis de la enfermedad:

a) Sistema inmune: la infección por DENV ocurre por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y dermis. De esta manera, las células infectadas son las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales) y los queratinocitos. Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, donde se reclutan los macrófagos y monocitos que se convierten en el blanco de la infección. El virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia, se obtiene una población de células de linaje mononuclear como monocitos, células dendríticas (CD) mieloides y macrófagos de hígado y bajo infectados. Además, durante las infecciones secundarias con DENV heterólogos, se observa una alta concentración de complejos del nuevo virus con inmunoglobulina G (IgG). Estos inmunocomplejos son fagocitados por células mononucleares. La mayoría de estas células muere por apoptosis, mientras que las CD cercanas son estimuladas y producen la mayoría de los



mediadores relacionados con los procesos de respuesta inflamatoria y hemostática del huésped. La cantidad de células infectadas y, por consiguiente, el nivel de viremia, podrían ser los determinantes en la relación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como del nivel de quimoquinas y otros mediadores.⁴¹

b) Hígado: se han reportado casos de hepatitis con presentación de necrosis, esteatosis y cuerpos de Councilman (probablemente células apoptóticas) asociados al DENV. Además, la tendencia a la gravedad por DENV se ha vinculado con la elevación de enzimas hepáticas. Aunque el DENV ha sido detectado en una población significativa de hepatocitos y células Kupffer, no se evidencia inflamación en el hígado. Esto sugiere que la apoptosis y la necrosis observadas son directamente causadas por el virus y no por mediadores inflamatorios. La prevalencia de apoptosis es mucho mayor que la necrosis y esto podría explicar la poca inflamación observada en la zona. Sin embargo, el papel del daño hepático con respecto a las coagulopatías y a la gravedad de la enfermedad, debe ser aún bien establecido.

c) Células endoteliales (CE) que revisten los vasos capilares: la integridad del epitelio celular está regulada por muchos factores que además desempeñan un papel importante en la respuesta de la coagulación en casos de inflamación severa. La microvasculatura localizada en la dermis es el sitio más afectado, aunque no se ha detectado antígeno de DENV en las CE que rodean la microvasculatura. *In vitro* se ha demostrado la replicación de los 4 serotipos DENV en CE, y la consecuencia de esta infección suele producir daño funcional más que morfológico. La respuesta de coagulación en una inflamación severa de CE en diferentes sitios del organismo, no es igual. El daño o disfunción vascular es fundamental en la patogénesis de estas formas graves de la infección con DENV. Se presenta apoptosis selectiva de las células endoteliales de la microvasculatura en tejidos pulmonares y abdominales, especialmente en casos fatales, lo que explicaría el intenso derrame vascular observado en pleura y cavidades peritoneales. También es interesante destacar que la proteína no estructural 1 (NS1) del DENV se une de manera preferencial a CE de pulmón e hígado. La unión del NS1 con su anticuerpo específico podría contribuir al derrame selectivo en pulmón.

En resumen, estudios con tejidos endoteliales *in vitro* muestran que el efecto directo del virus dengue sobre las uniones estrechas y el citoesqueleto, junto con la liberación de interleukina-8 (IL-8), inducen suficientes modificaciones estructurales que podrían ser importantes en la alteración de la permeabilidad endotelial⁷² y responsables de la extravasación plasmática.

d) Activación del sistema de complemento.-Uno de los componentes fundamentales de la respuesta inmune innata humoral es el sistema de complemento, el cual interactúa con el sistema homeostático para proveer una primera línea de defensa contra la infección de patógenos. En la infección con el DENV se ha reportado que durante el periodo de defervescencia (descenso de la fiebre), cuando aumenta la permeabilidad vascular, se detectan niveles elevados en plasma de los productos de la activación del complemento el C3a y el C5a, seguidos de una marcada hipocomplementemia que presentarán dengue grave. Por lo tanto, se postula que la activación del complemento tiene un papel fundamental en la patogénesis del dengue. La proteína NS1 no solo activa directamente el sistema de complemento, sino que también los complejos inmunes que se forman entre la proteína NS1 y los anticuerpos no homotípicos, cumplen la función de activar la vía clásica del complemento.

e) Autoinmunidad temporal.- Se ha demostrado que durante una infección con el DENV se producen anticuerpos que pueden serocruzar con algunos antígenos propios del huésped. Sin embargo, no está claro si este fenómeno ocurre solo durante una infección secundaria o también durante una primoinfección. Algunos anticuerpos que reconocen un epítipo lineal en la proteína E viral de la envoltura, se pueden unir también al plasminógeno humano e inhibir la actividad de la plasmina. Anticuerpos anti-NS1 que serocruzan con CE pueden disparar la producción de óxido nítrico (NO) y, por ende, inducir apoptosis. Aunque se ha demostrado que el NO inhibe la replicación del DENV, su excesiva producción causa daño celular. Los anticuerpos anti- NS1 también pueden estimular la expresión de IL-6, IL-8 y la molécula intracelular de adhesión 1 (ICAM-1). La reacción cruzada entre anti- NS1 con células endoteliales, conlleva un aumento en



la permeabilidad vascular. Igual se ha reportado que los anti-NS1 pueden serocruzar con plaquetas y causar una trombocitopenia temporal y hemorragia,¹¹¹ lo que demuestra que estos anticuerpos antiplaquetarios son patogénicos.

f) Factores genéticos del hospedero.- Se han observado diferencias significativas, tanto a nivel individual como a nivel de poblaciones, en la gravedad de una infección con DENV. Estudios epidemiológicos indican que algunos factores genéticos pueden ser componentes importantes en la susceptibilidad a la infección. Algunos alelos humanos de HLA³ clase I y II se han relacionado con el desarrollo de formas graves de la enfermedad, así como polimorfismos en genes que codifican por el TNF- α ⁴, receptores para Fc- γ ⁵, receptor para vitamina D, entre otros.

Algunas variantes de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) también contribuyen a una replicación aumentada en monocitos. El riesgo de desarrollar enfermedad más grave podría ser determinado, sin embargo, por una combinación de factores genéticos del huésped, y no por polimorfismos individuales.

g) Modulación de la respuesta del interferón (INF).- El virus dengue es detectado por las células mediante los receptores Toll-like (TLR) y los receptores intracelulares, produciendo una respuesta mediada por INF- α e INF- γ . El IFN-122 actúa sobre células infectadas y no infectadas estimulando la cascada de señalización JAK/STAT, lo que provoca la activación de genes específicos que llegan a establecer un estado antiviral.

Algunas proteínas no estructurales virales tienen capacidad de modular la respuesta del interferón-122 contra el virus dengue. La importancia de este proceso radica en que tal modulación de la respuesta se traduce en niveles elevados de viremia o propagación exacerbada del virus, a pesar de que exista una respuesta inmune temprana apropiada.

Aún así hay mucho por investigar. La experiencia muestra que las hipótesis planteadas, las conclusiones de investigaciones, son desmentidas o no explican la realidad: casos graves de dengue sin tener infección previa; personas bien nutridas con sistema inmune competente que evolucionan más tópidamente que las personas desnutridas con sistema inmune deprimido; complejos inmuno-químicos que atacan antígenos propios del huésped en unas personas y en otras no. Son observaciones en la atención de pacientes que exigen una explicación lo más pronto posible.

³ **human leukocyte antigen (HLA)** system es el nombre del principal complejo de histocompatibilidad (MHC) en humanos.

⁴ factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es miembro de un grupo de otras citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria.

⁵ Fc. Fragment crystallizable. Son proteínas halladas en algunas células (linfocitos B, macrófagos, neutrófilos, células killer naturales) que contribuyen a las funciones protectoras del sistema inmune. Se clasifican según el tipo de anticuerpo que ellas reconozcan. Las que reconocen a la IgG se denominan Fc receptores.



Dengue: Historia natural de la enfermedad Manifestaciones clínicas

En este ítem se toma como base los documentos oficiales de diagnóstico, clasificación clínica y tratamiento del dengue emitidos por la organización panamericana de la salud (14) y del ministerio de salud del gobierno peruano (12).

PERÍODO DE TRANSMISIBILIDAD: Los enfermos (personas) suelen infectar a los "zancudos" desde el día anterior hasta el final del periodo febril, en promedio 05 días. El mosquito se torna infectante de 8 a 12 días después de alimentarse con sangre (Periodo de incubación extrínseca) y así continua durante toda su vida (45 días en condiciones de laboratorio).

PERÍODO DE INCUBACIÓN: El período de incubación se describe entre 3 y 14 días, con una media aproximada de entre 5 a 7 días; todos los grupos humanos sin distinción de color, raza y sexo pueden igualmente ser afectados por dengue, dependiendo de la exposición al vector.

Las personas y los "zancudos" *Aedes aegypti* son reservorios del virus dengue.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

a) Densidad de población humana susceptible: población sin inmunidad a ninguno de los O G. serotipos Dengue 1, 2, 3 y 4.

b) Densidad del zancudo *Aedes aegypti*. Las localidades/sectores con un índice de infestación larvaria igual ó mayor al 2% son suficientes para producir transmisión con características epidémicas.

c) Las condiciones ambientales, clima, temperatura, lluvia, humedad favorecen el ciclo biológico del zancudo.

d) Persona infectada que se encuentra en periodo febril (viremia): los primeros 05 días de la enfermedad y que transita libremente, es un potencial diseminador del virus por la presencia del vector.

e) Lugares de grandes concentraciones poblacionales: escuelas, cuarteles, hospitales con casos y presencia del vector.

f) El incremento de casos de dengue en zonas endémicas y circulación permanente del virus dengue.

FASES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

Cuadro Clínico:

Generalmente la primera manifestación clínica es la fiebre de intensidad variable. Esta puede ser antecedida por diversos pródromos. La fiebre se asocia a cefalea y vómitos, dolores del cuerpo; en los niños es frecuente que la fiebre sea la única manifestación clínica o que la fiebre esté asociada a síntomas digestivos bastante inespecíficos. La fiebre puede durar de 2 a 7 días y relacionarse con trastornos del gusto; también puede encontrarse enrojecimiento de la faringe, pero síntomas respiratorios no son frecuentes ni de importancia. Sí puede encontrarse dolor abdominal y diarreas, esta última más frecuente en menores de dos años y adultos mayores.



DENGUE

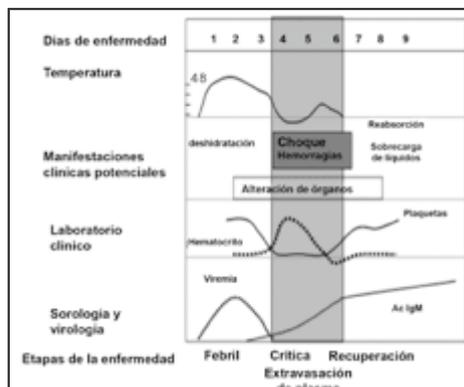
El dengue es una enfermedad de amplio espectro de presentaciones clínicas, que van desde formas asintomáticas y subclínicas (oligosintomáticos) hasta cuadros muy graves con compromiso vascular, afección de órganos y sistemas que se asocian a mortalidad a veces en pocas horas. Por lo tanto debe ser vista como una sola enfermedad que puede evolucionar de múltiples formas. Entre las formas graves se destacan las que producen **hepatitis, insuficiencia hepática, encefalopatía, miocarditis, hemorragias severas nefritis y choque**.

Cada uno de los cuatro virus del dengue puede producir cualquier cuadro clínico mencionado previamente.

También existen las formas clínicas que por no ser tan frecuentes se les llama "atípicas" que resultan de la afectación especialmente intensa de un órgano o sistema: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue, así como la afectación renal con insuficiencia renal aguda y otras que también se asocian a mortalidad.

El choque por dengue está presente en la inmensa mayoría de los enfermos que agravan y fallecen, siendo la causa directa de muerte el dengue o por complicaciones como hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar no cardiogénico, falla multiorgánica (síndrome de hipoperfusión-reperfusión). Más que complicaciones del dengue son complicaciones del choque prolongado o recurrente. Prevenir el choque o tratarlo precozmente significa prevenir las demás complicaciones del dengue y evitar la muerte.

El Dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica. Aunque su duración es corta (casi el 90% no más de una semana) su evolución puede modificarse y agravarse de manera súbita, por lo que es necesario se efectúe el seguimiento del caso de manera diaria. Posee un amplio espectro clínico que incluye las formas graves y no graves. Después del periodo de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y es seguida por 3 fases:



- Fase febril,
- Fase crítica y
- Fase de recuperación

Fase febril.- Se inicia de forma repentina, por lo general dura de 2 a 7 días y suele ir acompañada de dolor osteo muscular generalizado e intenso (fiebre rompe huesos), artralgia, cefalea, y dolor retro ocular, se puede encontrar también enrojecimiento cutáneo, eritema de la piel. Esta etapa se asocia a la presencia del virus en sangre (viremia). La evolución pasa por la caída de la fiebre y

durante la misma el enfermo va a tener sudoración, astenia o algún decaimiento, toda esta sintomatología es transitoria.

El personal de salud debe estar atento en el seguimiento y monitoreo de la evolución del caso, ya que al final de esta fase puede evolucionar desfavorablemente.

Fase crítica.- Luego de la caída de la fiebre el paciente puede evolucionar favorablemente ó agravarse. La caída de la fiebre marca el inicio de la etapa crítica, donde el paciente puede agravarse apareciendo inicialmente los signos de alarma, y complicaciones como extravasación de plasma y su manifestación más grave que es el **shock**, que se evidencia con frialdad de la piel, pulso filiforme, taquicardia e hipotensión, por lo tanto requiere seguimiento clínico estricto.

A veces con grandes hemorragias digestivas asociadas, así como alteraciones hepáticas y quizás de otros órganos. El hematocrito se eleva en esta etapa y las plaquetas que ya venían descendiendo alcanzan sus valores más bajos.

Frente a las manifestaciones de alarma la conducta a seguir es la hospitalización.



Fase de recuperación: En esta fase, generalmente se hace evidente la mejoría del paciente. Esta fase no excede de 48 a 72 horas. Se deberá vigilar un estado de sobrecarga líquida (generada durante la etapa crítica), así como alguna co-infección bacteriana agregada. En esta fase se debe tener un especial cuidado con el manejo de fluidos sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, ancianos y niños. En esta fase se da lugar a la reabsorción gradual del líquido extravasado el cual regresa del espacio extravascular al intravascular. Se hace evidente una mejoría del estado general del paciente. Es en esta fase en la que puede presentarse erupción cutánea característica (eritematoso petequial con zonas pálidas) con prurito intenso. El hematocrito se estabiliza, el número de glóbulos blancos y plaquetas comienzan a elevarse.

CLASIFICACIÓN DEL DENGUE

La clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud en 2009, es la llamada Clasificación Revisada, la cual surgió a partir de los resultados del estudio DENCO que incluyó a casi 2000 casos confirmados de dengue de 8 países y 2 continentes, que establece dos formas de la enfermedad: DENGUE y DENGUE GRAVE.



El llamado DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA es parte de la forma DENGUE pero se le describe aparte por ser de extrema importancia su identificación para decidir conductas terapéuticas y prevenir el DENGUE GRAVE.

Dengue sin signos de Alarma

Este cuadro clínico puede ser muy variado, desde un síndrome febril inespecífico hasta las formas típicas. Los pacientes, pueden presentar la mayoría o todos estos síntomas durante varios días (no más de una semana, generalmente) para pasar a una convalecencia que puede durar varias semanas.

En los niños, el cuadro clínico puede ser oligosintomático y manifestarse como "síndrome febril inespecífico". La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece o permanece el niño febril. Es determinante para sospechar en diagnóstico de dengue.

Dengue con signos de Alarma

A la caída de la fiebre (defervescencia), el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad, o presentar un **deterioro clínico y manifestar signos de alarma**. Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y se presentan en la **fase crítica**, en esta fase vigilar la presencia de:

1. Dolor abdominal intenso y continuo: Se ha planteado que el dolor intenso referido a epigastrio es un dolor reflejo asociado a líquido extravasado hacia zonas para y perirrenales que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal. La extravasación ocurre también a nivel de la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente su volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, lo cual provoca dolor abdominal de cualquier localización (colecistitis, colecistolitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico, infarto intestinal).

2. Vómitos persistentes: (tres o más en 1 hora. 5 o más en 6 horas). Impiden la hidratación oral adecuada y contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente ha sido reconocido como marcador clínico de gravedad.



3. Acumulación clínica de líquidos: derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico, detectados clínicamente por radiología 6 ultrasonido sin estar asociados a dificultad respiratoria ni compromiso hemodinámico en cuyo caso se clasifica como dengue grave.

4. Sangrado de mucosas: encías, nariz, sangrado vaginal, digestivo (hematemesis, melena), hematuria.

5. Alteración del estado de conciencia: irritabilidad (inquietud) y somnolencia (letargia) (Glasgow menor a 15).

6. Aumento del tamaño del hígado: Palpable > 2 cm bajo el reborde costal.

7. Aumento progresivo del hematocrito, concomitante con disminución progresiva de las plaquetas, al menos en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente en el periodo crítico

Dengue Grave

Las formas graves de dengue se definen por la presencia de uno o más de los siguientes signos:

- **Choque por extravasación del plasma** y/o acumulación de líquido con disnea.
- **Sangrado profuso** que clínicamente sea considerado importante por los médicos tratantes, o
- **Afectación grave de órganos.**

En torno a la caída de la fiebre, el incremento brusco de la permeabilidad vascular conduce a la hipovolemia y en consecuencia llevarlo al estado de choque. Esto ocurre con mayor frecuencia al día 4 ó 5 (rango de 3 días a 7) de la enfermedad y **casi siempre es precedido por los signos de alarma.**

A) Choque

Se considera que un paciente está en choque si cursa con un estado de hipotensión arterial persistente que no recupera con la administración de fluidos o requiere de uso de inotrópicos. En esta fase el paciente tiene signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, retraso del relleno capilar, o pulso rápido y débil) en niños y en adultos. (La diferencia entre las presiones sistólica y diastólica es 20 mm Hg).

Debemos tener en cuenta que la hipotensión suele asociarse con choque prolongado, que a menudo se complica por sangrado importante. Es importante efectuar un estricto monitoreo de la presión arterial media (PAM) para determinar hipotensión e hipo perfusión tisular. En el adulto se considera normal cuando la PAM es de 70 a 95 mmHg; una PAM por debajo de 70 mmHg se considera hipotensión.

Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene una presión arterial sistólica normal, también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión cutánea, dando lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de relleno capilar. En este momento se puede encontrar una presión sistólica normal y subestimar la situación crítica del paciente; los pacientes en estado de choque por dengue a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Si se mantiene la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica se mantiene dando por resultado un estrechamiento de la presión del pulso y un descenso de la presión arterial media. En estadios más avanzados, ambas descienden hasta desaparecer de modo abrupto.

El choque y la hipoxia prolongada pueden conducir a insuficiencia múltiple de órganos y a un



curso clínico muy difícil. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no hay fase caliente del choque. El choque es netamente hipovolémico al menos en su estadio inicial.

B) Hemorragias Graves:

Son multicausales: factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, trombocitopenia, entre otros, son causa de las mismas. Los pacientes con dengue grave pueden tener alteraciones de la coagulación, pero éstas no suelen ser suficientes para causar hemorragias graves. Cuando se produce un sangrado mayor, es casi siempre asociado a un choque profundo, en combinación con hipoxia y acidosis que pueden conducir a daño múltiple de órganos y coagulopatía de consumo.

Puede ocurrir hemorragia masiva sin choque prolongado y ese sangrado masivo puede ser criterio de dengue grave, si el clínico que lo asiste lo considera así. Ese tipo de hemorragia se ha visto con alguna frecuencia en los casos en que se ha utilizado ácido acetilsalicílico, AINES o corticosteroides.

C) Insuficiencia Hepática Aguda, Encefalopatía, Miocardiopatía y Encefalitis.

Pueden estar presentes incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Esta afectación grave de órganos es por sí sola criterio de dengue grave. La expresión clínica es semejante a la afectación de estos órganos cuando es producida por otras causas, tal es el caso de la hepatitis grave por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia (Signo que es infrecuente en la enfermedad del dengue), así como aumento exagerado de las enzimas, trastornos de la coagulación (particularmente la prolongación del tiempo de protrombina) y manifestaciones neurológicas.

La miocarditis por dengue se expresa principalmente por bradicardia (a veces, taquicardia supra ventricular) inversión de la onda T y disfunción ventricular. Hay alteración de la función diastólica, así como disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La afectación grave del Sistema Nervioso Central se expresa principalmente por convulsiones y trastornos de la conciencia.

La mayoría de las muertes por dengue ocurren en pacientes con choque profundo, y en algunas veces el estado del paciente se complica debido a sobrecarga de líquidos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dengue por ser una enfermedad pleomórfica, las manifestaciones clínicas y resultados de las pruebas de laboratorio pueden parecerse a las que se presentan en otras enfermedades, con las que debe realizarse el diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial debe incluir todas las enfermedades febriles sin evidencia clara de foco; por consiguiente ante la sospecha de un caso aislado de dengue (que no se presente durante una epidemia), debe establecerse el diagnóstico diferencial con influenza, malaria, sarampión. Rubeola. Fiebre tifoidea, fiebre amarilla, enfermedad meningocócica. Rickettsiosis, leptospirosis. sepsis. Discrasias sanguíneas, abdomen agudo, hepatitis, entre otros.

En situaciones de choque, considerar otras causas como embarazo ectópico, hemorragia digestiva, meningococemia y choque séptico.

Principalmente pensar en:



- | | |
|--------------------|--|
| a) Leptospirosis | e) Malaria |
| b) Influenza | f) Hepatitis |
| c) Rickettsiosis | g) Otras arbovirosis como Mayaro, Oropuche y encefalitis |
| d) Fiebre amarilla | h) Rubeola |

APLICATIVO DE REFORZAMIENTO

EN EL TIEMPO QUE TIENE TRABAJANDO EN SALUD, CON QUÉ DIAGNÓSTICOS SE HAN CONFUNDIDO EN LOS EE.SS. DONDE HA TRABAJADO, Y FINALMENTE RESULTÓ SER DENGUE?

(Ej: Infección de tracto urinario. Paciente adulta con dolor abdominal intenso (signo de alarma), hematuria (signo de alarma). El médico de un EE.SS. de Piura le diagnosticó ITU. La paciente falleció.

Exámenes Auxiliares

LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DEL DENGUE

La Red Nacional de Laboratorio del Ministerio de Salud. es un sistema compuesto por infraestructura, recursos humanos técnicos y económicos que se interrelacionan para cumplir con el objetivo de realizar el diagnóstico de laboratorio de enfermedades consideradas como problemas de salud pública; está conformado por los órganos de referencia e investigación (Laboratorio Nacional y de Referencia Regional) y los órganos operativos y de servicio (Laboratorios Locales), funcionalmente la red de laboratorios se organiza en tres niveles, laboratorios de nivel local, de referencia regional y de referencia nacional.

De los Laboratorios del Nivel Local:

Los Directores, Jefes de los establecimientos de salud (hospitales, centros y puestos de salud) y los Directores de redes y micro redes de salud, son los responsables de la operativización del diagnóstico de laboratorio de dengue.

Están constituidos por los diferentes establecimientos de salud: puestos, centros y hospitales, que no cuentan con la tecnología para el diagnóstico de laboratorio de dengue, y asumen:

- El personal de laboratorio o profesional y/o técnico del establecimiento será responsable de la obtención de la muestra y el envío al Laboratorio Regional con la ficha epidemiológica respectiva.



- El responsable de la unidad de epidemiología o el personal profesional y/o técnico del establecimiento que atiende el caso será responsable del llenado de la ficha epidemiológica.

De los Laboratorios de Referencia Regional:

El Laboratorio de Referencia Regional de la GERESA, DIRESA, DISA o la instancia regional respectiva, es responsable de la difusión, implementación y asistencia técnica para el diagnóstico de dengue en el ámbito de su jurisdicción, así como de la supervisión correspondiente.

Están constituidos por los laboratorios de salud pública regional, tienen la capacidad de confirmar los casos por: serología (IgM, IgG), virología (Antígeno NSI) y estudio molecular (genoma viral) de casos probables de dengue y realizan:

- Detección de anticuerpos IgM, IgG mediante la prueba de captura de ELISA.
- Detección del antígeno NS1 del virus dengue, según la metodología transferida por el Instituto Nacional de Salud.
- Detección de ARN viral (RT-PCR), en los laboratorios en los que se ha realizado la transferencia de la técnica.
- Envía en forma oportuna las muestras al Laboratorio de Referencia Nacional (INS) para la confirmación virológica, molecular, histopatológica e inmunohistoquímica y para control de calidad del diagnóstico.
- Capacita a los laboratorios de la Red.
- Garantiza la calidad de la muestra (esterilidad, cadena de frío y volumen adecuado).
- Informa los resultados oportunamente a través del NETLAB, a los niveles correspondientes de las GERESA, DIRESA, DISA y a los establecimientos de salud.
- Gestiona el abastecimiento de insumos, materiales y reactivos para la toma, conservación, transporte y procesamiento de las muestras de su jurisdicción.

Del Laboratorio de Referencia Nacional:

El Ministerio de Salud a través del Instituto Nacional de Salud es responsable de la normatividad en el diagnóstico para la Red Nacional, asume la responsabilidad de normar, difundir y brindar asistencia técnica, monitoreo y supervisión de los aspectos relacionados con el diagnóstico.

Es el responsable de la confirmación virológica de casos de dengue a nivel nacional. y efectuar el control de calidad correspondiente. Realiza:

- Aislamiento e identificación del serotipo circulante.
- Genotipificación.
- Estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico.
- Detección del ARN viral (RT-PCR), en muestras de los laboratorios en los que no se haya efectuado la transferencia de la técnica.
- Producción y envío de reactivos para la captura de IgM, IgG y detección de ARN viral a los laboratorios de referencia regional del ámbito nacional.
- Control de calidad del diagnóstico a los laboratorios regionales a través del programa de control de calidad.



- Transferencia tecnológica para el diagnóstico de laboratorio de dengue, a los laboratorios de referencia del ámbito nacional.
- Verifica y certifica la calidad de la reactividad (sensibilidad y especificidad) de los kits comerciales para el diagnóstico.
- Informa los resultados a través del NETLAB, a los niveles correspondientes, según los tiempos establecidos.

APLICATIVO DE REFORZAMIENTO

¿Cuáles son los análisis de laboratorio para dengue, que se realizan en los diferentes niveles de atención en su unidad ejecutora?

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE DENGUE

De la Vigilancia Rutinaria

Se realizará el diagnóstico de laboratorio de dengue en pacientes que cumplan la definición de caso probable de dengue, que son atendidos en los establecimientos de salud.

Se realizarán las pruebas de detección de IgM, del antígeno NS1 y del ARN viral, genotipificación y/o aislamiento viral en los Laboratorios de Referencia Regionales o el Laboratorio de Referencia Nacional (INS) según corresponda.

De la Vigilancia Centinela en los Establecimientos de Salud:

A) En pacientes ambulatorios:

La vigilancia centinela se realizará en los establecimientos de salud seleccionados por la DIRESA, GERESAIDISA, en coordinación con el sistema de prestación, vigilancia y el Laboratorio de Referencia Nacional.

La toma de muestra se realizará un día a la semana y a un máximo de 5 pacientes que cumplan con los criterios de definición de caso probable de dengue, con un tiempo de enfermedad menor o igual a 15 días.

Se realizarán las pruebas de detección de IgM, del antígeno NS1 y del ARN viral, genotipificación y/o aislamiento viral en los Laboratorios de Referencia Regionales o en el Laboratorio de Referencia Nacional (INS) según corresponda.

B) En pacientes hospitalizados

Se realizará el diagnóstico de laboratorio de dengue a todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico de dengue, a los casos de dengue severo y a los casos fatales.



Se realizarán las pruebas de detección de IgM, IgG, antígeno NSI y del ARN viral, genotipificación y/o aislamiento viral en los laboratorios de Referencia Regional o en el Laboratorio de Referencia Nacional (INS), según corresponda.

Se realizaran pruebas de IgG en la segunda muestra de sangre tomada después de 10 días del inicio de síntomas para evidenciar la seroconversión de anticuerpos.

En situaciones de brote, se tomarán muestras para la investigación diagnóstica confirmatoria de dengue a los primeros casos entre 30 a 50 casos que respondan a la definición de caso probable de dengue, independientemente de la fecha de inicio de la enfermedad.

El Laboratorio de Referencia Regional o Nacional realizarán las pruebas de detección de IgM, IgG, antígeno NS1 y del ARN viral, genotipificación y/o aislamiento viral, según corresponda

CRITERIOS PARA LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE DENGUE

CASO CONFIRMADO. Todo caso probable que tenga como resultado positivo a una ó más de las siguientes pruebas:

- Resultado Positivo por RT-PCR.
- Resultado Positivo de aislamiento viral.
- Resultado Positivo a antígeno Ns1
- Resultado Positivo de IgM en una sola muestra.
- Evidencia de seroconversión en IgG en muestras pareadas.

CASO DESCARTADO, considerar cuando existe:

- Resultado Negativo de IgM en una sola muestra con tiempo de enfermedad mayor a 10 días.
- Resultado Negativo IgG, en muestras pareadas, la segunda muestra tomada con un tiempo de enfermedad mayor a 10 días.

NOTA: Las pruebas negativas de RT-PCR, aislamiento viral o NS I, no descartan el caso o la enfermedad.

EN TU EE.SS, EN ÉPOCA DE NO BROTE DE DENGUE: SE REALIZA LA VIGILANCIA CENTINELA EN PACIENTES AMBULATORIOS COMO SE MENCIONA EN LA PÁGINA ANTERIOR? ¿PORQUÉ?

.....

.....

.....

.....



Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

El objetivo de la organización para la atención de casos es reducir las formas graves y evitar muertes por dengue. La clave es la identificación temprana de los casos, la comprensión de los problemas clínicos durante las diferentes fases y el enfoque racional en el abordaje y alcanzar buena respuesta clínica.

Ante cualquier paciente con sospecha de dengue el personal de salud deberá hacerse las siguientes preguntas:

- **¿Procede de zona con transmisión de dengue?**
- **¿Tiene dengue?**
- **Si es Dengue, ¿en qué fase se encuentra?**
- **¿Presenta algún signo de alarma?**
- **¿Cuál es el estado hemodinámico?**
- **¿Está en choque?**

Las respuestas a esas preguntas básicas permiten clasificar al paciente en uno de los grupos (A, B, C). **La valoración de cada caso y en cada momento, debe ser muy dinámica**, pues el enfermo puede presentar cambios en su cuadro clínico que lo hagan transitar de un grupo a otro en muy breve tiempo.

Caso de Dengue sin signos de Alarma (GRUPO A):

Estos pacientes pueden ser manejados en el hogar, si toleran volúmenes adecuados de líquidos por la vía oral y han orinado por lo menos una vez cada 6 horas, no tienen signos de alarma y se descarta en ellos la existencia de comorbilidad y riesgo social.

Los pacientes ambulatorios deben ser evaluados diariamente para observar la evolución de la enfermedad e identificar precozmente los signos de alarma; no estarán fuera de peligro hasta que transcurran 48 horas de la caída de la fiebre.

Se recomienda realizar hemograma al menos cada 48 horas. Es de esperar la disminución de leucocitos. Así como de las plaquetas, sin embargo no existe un valor exacto a partir del cual la trombocitopenia justifique una conducta específica, excepto si se asocia a un sangrado clínicamente importante. Por el contrario la elevación brusca del hematocrito siempre va a expresar extravasación de plasma y constituye un signo de alarma.

PLAN DE ACCIÓN:

- 1) Mantener Reposo relativo en cama bajo mosquitero
- 2) Ingerir líquidos abundantes, dos litros o más al día, estos pueden ser Sales de rehidratación oral (dilución al medio), jugo de fruta, leche, agua de cebada, de arroz y otros. El agua sola puede causar desequilibrio hidroelectrolítico. En la administración de líquidos, debe tenerse en cuenta estado y condición del paciente, ejemplo: pacientes diabéticos.
- 3) Prescribir Paracetamol para el tratamiento sintomático de la fiebre y dolores ocasionados por el dengue.



Adultos: 500 - 1000 mg. por vía oral cada 6 horas. Dosis máxima 4 gramos por día. - Niños: 10 a 15 mg/kg/dosis cada 6 horas. Esta indicación puede darse en cucharaditas de 5 ml, según la edad del niño. No pasar de 90 mg/kg al día.

4) Baño de en tina con agua tibia (temperatura del agua 2°C menor que la temperatura del paciente)

Así mismo debe:

- Buscar y eliminar los criaderos de zancudos en la casa y sus alrededores
- Brindar educación sanitaria al paciente y familia enfatizando la identificación temprana de Signos de Alarma.

¿Qué debe EVITAR el Paciente?

- AUTOMEDICACIÓN, la cual puede ser más peligrosa que la propia enfermedad.
- No utilizar esteroides y AINES tales como ácido acetil salicílico (aspirina), dipirona, diclofenaco, naproxeno, etc. (Intravenosa, intramuscular, por vía oral ni supositorios). Si el paciente está tomando estos medicamentos, debe consultar al médico la conveniencia de continuar y/o suspenderlos.
- Administrar antibióticos, solo ante la presencia de una infección agregada que la justifique.

Qué VIGILAR:

En casa deberá vigilarse y acudir al establecimiento de INMEDIATO si aparece uno de los siguientes síntomas o signos:

- Sangrados, puntos rojos en la piel (petequias), sangrado de nariz y/o encías.
- Vómitos con sangre.
- Heces negras.
- Menstruación abundante / sangrado vaginal.
- Vómitos.
- Dolor abdominal espontáneo o a la palpación del abdomen.
- Somnolencia, confusión mental.
- Desmayos.
- Convulsiones.
- Manos o pies pálidos, fríos o húmedos.
- Dificultad para respirar.

CASO DE DENQUE CON SIGNOS DE ALARMA (GRUPO B):

Pacientes que deben ser inmediatamente hospitalizados. Sin embargo el tratamiento con fluidos por vía endovenosa debe iniciarse en el lugar en donde se identifican los signos de alarma. El objetivo es prevenir el CHOQUE; en este grupo se incluyen los pacientes con presencia de:

- Signos de alarma.

Además en este grupo se incluirán pacientes con:



- Co-morbilidad u otra condición que dificulten el manejo del caso de dengue o se constituyan en un peligro adicional como por ejemplo: embarazadas, menores de 1 años de edad, mayores de 60 años, obesidad, diabetes mellitus, asma, nefropatías, enfermedades hemolíticas entre otras.
- Riesgo Social, por ejemplo si vive solo, vive lejos sin acceso a un establecimiento de salud, falta de transporte, pobreza extrema, etc.

Plan de acción de pacientes del Grupo B, con signos de alarma:

En la atención de este grupo de pacientes tener presente:

- a) Obtener un hemograma completo (hematocrito, plaquetas y leucocitos) antes de hidratar al paciente. (Este examen, NO debe retrasar el inicio de la hidratación endovenosa).
- b) Administrar únicamente soluciones isotónicas tales como solución salina al 0.9% o Lactato de Ringer, iniciando a razón de 10 ml/kg en 1 hora. No usar coloides en el manejo de este grupo de pacientes.
- c) Monitoreo de los Signos Vitales

Reevaluar:

Si persisten los signos de alarma, repetir la carga de hidratación 1 o 2 veces más.

Reevaluar;

Si hay mejoría respecto a los signos de alarma y la diuresis es \geq de 1 cc/kg/h. reducir el volumen a razón de 5-7 ml/kg/h, por 2 a 4 horas.

Reevaluar:

Si continua la mejoría clínica y la diuresis sigue siendo adecuada y el hematocrito ha descendido, reducir el volumen a 3-5 ml/kg/h por 2 a 4 horas. Luego continuar con la rehidratación con volúmenes de mantenimiento.

Si hay deterioro de los signos vitales o incremento rápido del hematocrito aún con la hidratación endovenosa (EV) previamente recomendada, manejar el caso como paciente en shock.

Monitoreo:

En los pacientes con signos de alarma se les debe monitorizar estrictamente los **signos vitales**, para identificar la hipotensión arterial de manera precoz y otros signos indicadores del shock.

En el grupo de pacientes B, se debe tener en cuenta la valoración de los siguientes parámetros:

- Signos vitales de perfusión periférica cada una a cuatro horas, hasta que el paciente esté fuera de la fase crítica (durante las primeras horas si la evolución es satisfactoria y luego cada cuatro horas).
- Diuresis cada hora (en las siguientes cuatro a seis horas).
- Hematocrito (antes de reemplazo de líquidos y después de él, luego cada 12 a 24 horas).
- Glucosa (antes del reemplazo de líquidos y repetir según necesidad, cada 12 a 24 horas).
- Otros estudios: según el órgano afectado y enfermedad asociada.



Al superar los signos de Alarma:

Estimular la ingesta de líquidos por vía oral. Si no bebe o lo realiza poco, continuar la hidratación por vía endovenosa (EV) en volúmenes de mantenimiento.

Plan de acción DE PACIENTES DEL Grupo B, con co-morbilidad o riesgo social

Este grupo de pacientes deben mantenerse hospitalizados en vigilancia de la evolución del dengue y de la condición o de la enfermedad de base así como su tratamiento específico; es necesario solicitar valuación por el especialista según sea el caso.

Debe mantenerse una hidratación adecuada según la tolerancia oral y/o parenteral, así como monitoreo de signos vitales y diuresis.

Los casos de dengue de este grupo deben ser objeto de especial vigilancia de los signos de alarma a la caída de la fiebre, para evitar el choque y cualquier otra manifestación del dengue grave.

CASO DE DENGUE GRAVE (GRUPO C):

Pacientes que requieren tratamiento de emergencia y después de estabilizado el choque, deben ser referidos a una unidad especializada de manejo de paciente crítico (UCI).

Plan de Acción:

Hidratación con soluciones cristaloides por vía endovenosa (EV), tomar muestra para Hematocrito antes de iniciar la terapia de hidratación; este procedimiento no debe demorar el inmediato cumplimiento de la Terapia Endovenosa.

Tratamiento del Choque

a) Iniciar rehidratación EV con cristaloides a razón de 20 ml/kg en 15 a 30 minutos. Observar evolución del paciente. Si desaparecen los signos de shock disminuir el volumen de líquidos a 10 ml/kg/hora por 1 a 2 horas y repetir el hematocrito.

b) Si la evolución clínica es satisfactoria y el segundo hematocrito disminuye respecto al primero, disminuir el volumen de hidratación a razón de 5 a 7 ml/kg/hora durante 6 horas; en adelante mantener hidratación de acuerdo al estado del paciente.

c) Si por el contrario después del primer bolo de hidratación, el paciente continúa con signos de shock, repetir la dosis de volumen de cristaloides a razón de 20 ml/kg/hora y tomar nueva muestra de hematocrito. Si con este volumen de líquidos el paciente mejora, desaparece el shock y disminuye el hematocrito, se continúa el aporte de líquidos tal como se refiere anteriormente para el paciente con evolución favorable.

d) Si luego de haber administrado dos bolos de hidratación endovenosa, el paciente continua inestable y el Hematocrito continua alto comparado con el de base, administre un tercer bolo de cristaloides a igual dosis. Si con este tercer bolo, el paciente muestra mejoría clínica, disminuir progresivamente los volúmenes de hidratación endovenosa, tal como se ha referido anteriormente.

Si el paciente continua inestable y el hematocrito elevado comparado con el de base, **considerar el uso de aminos.**

e) De acuerdo al criterio clínico considerar la administración de solución coloidal a razón de 10 a 20 ml/kg/hora en 30 a 60 minutos. La solución coloidal puede ser Albumina humana o sustitutos del tipo de las gelatinas (Poligelina, Gelofusin) o almidones.



f) Reevaluar luego de esta dosis, si hay mejoría clínica y laboratorial, cambiar la solución de coloide a cristaloides a razón de 10 ml/kg/hora durante una a dos horas y continuar la disminución progresiva de acuerdo a evolución del paciente.

g) Otros bolos de solución hidratante pueden ser requeridos durante las próximas 24 horas. La velocidad y volumen de cada bolo será valorado según la respuesta clínica.

Los pacientes con dengue grave deben ser hospitalizados preferentemente a las áreas de cuidados continuos.

Monitoreo:

Los pacientes con shock por dengue deben ser monitoreados de manera permanente, hasta conseguir estabilidad hemodinámica, luego cada 60 minutos hasta asegurar que salió de la fase crítica así mismo llevar un balance hidroelectrolítico de cada 6 horas, detallado de toda entrada y salida.

Tratamiento de Hemorragias Graves en Dengue

En el momento que se produzca una disminución súbita del hematocrito, no acompañada de mejoría del paciente, se debe pensar que alguna hemorragia importante ha ocurrido y la necesidad de tomar una prueba cruzada y transfundir Paquete de Glóbulos rojos (5 a 10 ml/kg) o sangre fresca lo antes posible a razón de 10 ml/kg volúmenes que pueden repetirse según evolución del paciente.

Además, es necesario evaluar la función de coagulación del paciente (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y fibrinógeno): si el fibrinógeno es menor 100 mg /dl, priorice la transfusión de crioprecipitados, (1u/10 kg.). Si el fibrinógeno es mayor a 100mg% y el TP, TPTA es mayor a 1.5 veces el valor normal del control valorar transfundir plasma fresco congelado (10 ml/kg) en 30 min.

Las transfusiones profilácticas de plaquetas NO están indicadas, salvo se asocie a una hemorragia considerada importante, y es el criterio medico el que define.

Tener presente que la transfusión plaquetaria no necesariamente va a mejorar las hemorragias de un paciente con Dengue, ya que éstas son de origen multicausal. Cabe mencionar que los pacientes con riesgo de hemorragia graves son aquellos que presentan:

- Choque prolongado ó resistente al tratamiento.
- Choque e insuficiencia renal ó hepática y acidosis metabólica grave y persistente.
- Uso de anti inflamatorios no esteroides.
- Enfermedad ulcerosa péptica persistente.
- Tratamiento anticoagulante

COMPLICACIONES DEL CHOQUE POR DENGUE

El choque está presente en la inmensa mayoría de los enfermos que se agravan y fallecen, como causa directa de muerte o dando paso a complicaciones tales como: hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar no cardiogénico, fallo múltiple de órganos (síndrome de hipoperfusión-reperfusión). Más que complicaciones del dengue se trata de complicaciones del choque prolongado o recurrente.

El manejo de estas complicaciones debe hacerse según el protocolo específico existente en las Unidades de Terapia Intensiva.



Prevenir el choque o tratarlo precoz y efectivamente significa prevenir las demás complicaciones del dengue y evitar la muerte.

DENGUE GRAVE POR AFECTACIÓN IMPORTANTE DE ÓRGANOS

En los enfermos con dengue es frecuente que exista alguna alteración hepática generalmente recuperable. También pueden existir alteraciones miocárdicas particularmente en adultos, con poca expresión electrocardiográfica. Con menor frecuencia se observan alteraciones renales y neurológicas.

Durante una epidemia es posible que se presenten casos de hepatitis o hepatopatía, que conduce a fallo hepático agudo; encefalitis o encefalopatía, expresada frecuentemente en alteraciones de la conciencia (coma), a veces también con convulsiones; miocarditis o Miocardiopatía que se manifiesta como hipocontractilidad miocárdica con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y posible insuficiencia cardíaca; así como nefritis o nefropatía que puede ser causa de insuficiencia renal aguda o puede afectar selectivamente a la función de reabsorción propia del túbulo renal distal y de esa manera contribuir al aumento de líquido del espacio extravascular.

El tratamiento para estas formas graves del dengue es el mismo que lo protocolizado para el manejo para las producidas por otras causas No Dengue

CRITERIOS DE ALTA

Criterios de Alta: Todas las condiciones siguientes deben estar presentes:

1. Ausencia de fiebre por 48 horas.
2. Mejoría del cuadro clínico (buen estado general, buen apetito, estado hemodinámico estable, diuresis adecuada, ausencia de distress respiratorio).
3. Aumento del recuento de plaquetas. (mínimo 2 controles).
4. Hematocrito estable sin hidratación endovenosa.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En pacientes Hospitalizados

Es importante aislar con mosquitero, celosillas en puertas y ventanas o utilizar repelentes en todos los pabellones, salas de hospitalización y a todos los casos sospechosos y confirmados de dengue hospitalizados, durante los primeros cinco días del cuadro febril, para prevenir la transmisión intrahospitalaria, en lugares donde circule el vector.

Los hospitales deberán estar libres de criaderos del vector.

En pacientes ambulatorios

En menores de 6 meses, continuar con lactancia materna, aumentando la frecuencia según demanda. Lo mismo para los alimentados con fórmulas o leche de origen animal diluida.

En niños mayores de 6 meses continuar alimentación habitual. Aumentar el aporte de líquidos de composición adecuada (caldos, leche) de la misma manera como si tuviera un episodio de diarrea. No dar gaseosas ni refrescos artificiales.

Se debe proteger al paciente de la picadura de mosquitos mientras se encuentre febril, para evitar la transmisión viral, mediante uso de mosquiteros sobre su cama y repelentes adecuados impregnados en el mosquitero de ser posible.



DETECCIÓN DE CASOS DE DENGUE:

Todos los establecimientos de salud deben organizarse para asegurar la búsqueda e identificación del caso febril agudo con sospecha de dengue, teniendo en consideración la zona de ubicación y escenario epidemiológico, así como la procedencia - exposición en donde permaneció el febril, constituyéndose en una actividad primordial, básica e inicial para la detección del caso y prevenir complicaciones.

En áreas endémicas de dengue, la identificación y localización de casos febriles con sospecha de dengue, se programará como una actividad regular y permanente por los servicios generales de salud en concordancia con las características epidemiológicas y las variables condicionantes que intervienen en la transmisión.

La localización de febriles se realiza principalmente en la atención al establecimiento denominado como intramural y en situaciones especiales, tales como en incremento inusual de febriles (brotes) de forma extramural.

Se denomina localización intramural, cuando se realiza dentro de los establecimientos de salud entre la población consultante a los servicios; la localización extramural, es aquella que se realiza fuera de los establecimientos de salud y la comunidad a través de colaboradores y 10 agentes comunitarios que participan en la identificación derivación y seguimiento a los febriles con sospecha de dengue.

Al detectar un caso probable de dengue, se debe:

- a. Notificar el caso al nivel correspondiente.
- b. Tomar muestra de sangre para examen de serología IgM, según guía de obtención de muestra
- c. Decidir del manejo del caso según las manifestaciones clínicas y estado del paciente.
- d. Efectuar el registro e investigación correspondiente.

DE LA ORGANIZACIÓN Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS:

El objetivo de la prestación y organización de los servicios de salud **es evitar y reducir la mortalidad por dengue**, por lo tanto se hace necesario un sistema que garantice el reconocimiento temprano de los casos, signos de alarma, el manejo y la referencia cuando sea necesario.

El componente clave de este proceso es la prestación de buenos servicios clínicos en todos los niveles de atención, desde el nivel local hasta el de referencia. La mayoría de los pacientes con dengue se recupera sin requerir admisión hospitalaria mientras que otros pueden progresar a una enfermedad grave.

PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Todos los establecimientos del primer nivel de atención deben organizar la prestación a fin de asegurar la detección precoz y atención de los casos.

La recepción y actitud en el triaje es fundamental, en el proceso de tamizaje rápido de los pacientes con el fin de identificar aquellos pacientes con signos gravedad - dengue grave (quienes requieren un tratamiento inmediato para evitar la muerte).

Los casos que presenten signos de alarma, deben tener prioridad en la evaluación y atención



a fin de evitar evolución hacia formas graves.

De este primer contacto del caso con el establecimiento de salud y/o unidad prestadora es en donde está la clave del éxito en el manejo de los casos, cumpliendo el objetivo de atención precoz y evitar formas graves.

Las actividades en el primer nivel de atención deben enfocarse en:

- I. Reconocimiento de que el paciente febril puede tener dengue
- II. Atención del paciente en la fase febril temprana de la enfermedad.
- III. Identificar lugar de infección, definir niveles de riesgo y expansión.
- IV. La notificación inmediata a las autoridades de salud pública de que el paciente es un caso probable de dengue.
- V. Identificación de los pacientes con signos de alarma que necesiten ser referidos y/o admitidos e inicio inmediato de terapia de hidratación intravenosa en el segundo nivel de atención. Si es necesario y posible, iniciar la hidratación intravenosa desde el primer nivel de atención.
- VI. Reconocimiento de los signos y síntomas de fuga de plasma, manejo adecuado y urgente para evitar el choque, el sangrado grave y afectación de órganos y conseguir una referencia adecuada con el paciente hemodinámicamente estable.
- VII. Dada la evolución que pueda tener el caso, es necesario y obligatorio que los pacientes con manejo ambulatorio sean evaluados diariamente en el establecimiento de salud, siguiendo la evolución de la enfermedad y vigilantes de los signos de alarma y manifestaciones del dengue grave.
- VIII. Durante la atención, tener presente la importancia de brindar educación al paciente y familiares sobre los signos de alarma y gravedad de la enfermedad, para que al ser identificados acudan inmediatamente al centro de salud más cercano.

Los casos de dengue que corresponden a los grupos de clasificación GRUPO A, pueden ser atendidos en el primer nivel de atención (I-1, I-2, I-3).

Los que clasifiquen al GRUPO B, deberán ser referidos para atención en los establecimientos con servicios de hospitalización y los que corresponden a las categorías I-4, II-1, II-2; y, según la capacidad organizativa de las redes de prestación de salud el grupo de pacientes que responda a la clasificación de GRUPO C, derivado a los centros de referencia para el manejo de pacientes de dengue grave.

SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN:

Todo paciente con dengue con signos de alarma y el paciente con dengue grave, debe ser manejado en segundo y tercer nivel de atención respectivamente, así mismo se debe garantizar la disponibilidad de Unidad de Cuidados Intensivos para el manejo de las complicaciones.

Centros de Referencia, se define así los establecimientos de salud que dispone de ambientes de uso exclusivo para dengue en donde se cuenta con soporte de laboratorio y recurso humano suficiente y con competencias para el tratamiento y monitoreo de los casos.

Frente a una situación de contingencia por dengue, todos los establecimientos, de categoría I-4 y hospitales (establecimientos de referencia), deben tener un área asignada para tratamiento de pacientes con dengue (Unidad de tratamiento de dengue).

Estas unidades deben de contar con personal médico y de enfermería que estén entrenados



para reconocer pacientes de alto riesgo e instalar tratamiento, monitoreo y seguimiento adecuado, de igual manera estas unidades deben disponer de los insumos material médico, de laboratorio y paquetes de tratamiento correspondiente.

CRITERIOS DE REFERENCIA

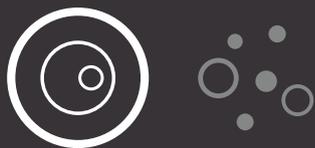
CRITERIOS PARA REFERENCIA DE CASOS:

Los criterios para referir a un paciente son:

- Presencia e identificación de signos de alarma.
- Nivel de compromiso del paciente – caso.
- Grupo de riesgo: Gestantes, niños y ancianos.
- Paciente con antecedentes de portar otra patología.

CRITERIOS PARA REFERIR A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS:

- Choque que no responder a tratamiento convencional (tres cargas con cristaloides).
- Fuga importante de plasma con distress respiratorio
- Pulso débil
- Hemorragia grave.
- Sobrecarga de volumen
- Disfunción orgánica (tal como daño hepático, cardiomiopatía, encefalopatía,
- Encefalitis y otras complicaciones inusuales)

**VALORES NORMALES PARA EVALUAR FRECUENCIA CARDIACA Y PRESIÓN ARTERIAL EN NIÑOS****FRECUENCIA CARDIACA:**

Edad	Frecuencia Cardiaca por minuto
Recién Nacidos	80 - 180
1a < de 3 meses	80 - 180
3 Meses a < de 2 años	80 - 160
2 Años a < de 10 años	65 - 130
> 10 Años y Adultos	55 - 90

PRESION ARTERIAL:

Edad	Percentil (Sistólica/ Diastólica)	
	50%	98%
2 a 5 años	96/60	112/78
6 a 8 años	98/64	116/80
9 a 11 años	106/68	126/84
>12 Años	114/74	136/88

En pacientes pediátricos la taquicardia sin fiebre es el signo más precoz y de mayor valor predictivo positivo para tamizar a los pacientes con mayor probabilidad que evoluciones a dengue grave a partir de dengue con signos de alarma.

Si esta taquicardia sin fiebre se suma a disminución de la presión arterial media, por debajo de su valor mínimo aceptable (ver tabla y fórmulas en página siguiente) el valor predictivo aumenta notablemente.

Por ello es perentorio implementar con tensiómetros pediátricos los servicios que hospitalizan a niños con dengue con signos de alarma, entrenar al personal en el cálculo de la presión arterial media, la medición de la frecuencia cardíaca y la aplicación estos criterios en la elaboración del pronóstico al evaluarlos.

PRESIÓN ARTERIAL EN MUJERES Y VARONES CON EDADES ENTRE 1 SEMANA Y 18 AÑOS												
Edad	Mujeres						Varones					
	Presión Arterial Sistólica/ Diastólica			Presión Arterial Media			Presión Arterial Sistólica/ Diastólica			Presión Arterial Media		
	Minima	Media	Máxima	Minima	Media	Máxima	Minima	Media	Máxima	Minima	Media	Máxima
<7 días	62.5/42.1	71.8/50.5	81.1/58.9	48.9	57.6	66.3	63.1/42.2	72.7/51.1	72.7/51.1	49.2	58.3	67.4
8-30 días	69.7/39.2	81.7/50.7	93.7/62.2	49.4	61.1	72.7	79.9/39.1	82.0/50.3	82.0/50.3	52.7	60.9	72.1
1-5 meses	79.8/38.9	92.0/49.5	104.2/60.1	52.5	63.7	74.8	81.1/36.6	93.0/47.8	93.0/47.8	51.1	62.9	74.6
6-11 meses	79.9/42.9	94.5/52.5	109.1/62.1	52.2	66.5	77.8	80.6/43.3	95.4/53.3	95.4/53.3	55.8	67.3	78.9
1 año	80.2/43.2	93.0/52.4	106.8/61.6	55.5	65.9	76.3	81.4/44.0	93.6/53.0	93.6/53.0	56.5	66.5	76.6
2 años	83.7/48.2	94.6/57.0	105.5/65.8	60.1	69.5	79.1	84.2/47.9	95.0/56.5	95.0/56.5	60.1	69.3	78.7
3 años	79.9/45.3	92.6/55.1	105.3/64.9	56.8	67.6	78.4	80.8/44.9	93.5/54.3	93.5/54.3	56.9	67.4	77.9
4 años	77.6/45.3	90.7/54.4	103.8/63.7	56.1	66.6	77.1	78.7/44.5	90.8/53.9	90.8/53.9	53.9	66.2	76.5
5 años	83.5/47.4	94.1/57.3	104.7/67.2	59.4	69.6	79.7	83.4/47.7	94.3/57.4	94.3/57.4	59.6	69.7	79.8
6 años	84.9/49.1	95.5/59.3	106.1/69.5	61.1	71.4	81.7	86.1/48.5	96.2/58.5	96.2/58.5	61.1	71.1	81.1
7 años	86.1/49.4	96.4/59.7	106.7/70.0	61.6	71.9	82.2	87.4/50.5	97.8/60.7	97.8/60.7	62.8	73.1	83.3
8 años	88.0/50.9	98.3/61.0	108.6/71.1	63.3	73.4	83.6	88.7/51.6	98.7/61.6	98.7/61.6	64.1	74.1	84.1
9 años	89.4/52.5	101.2/62.7	111.0/72.9	64.8	75.2	85.6	90.13/52.6	100.7/62.6	100.7/62.6	65.3	75.3	85.1
10 años	90.9/51.2	101.8/63.1	112.7/73.0	65.8	76.1	86.2	91.4/54.1	101.9/63.6	101.9/63.6	66.5	76.4	86.2
11 años	93.5/54.4	104.6/64.5	115.7/74.6	67.4	77.9	88.3	92.4/53.6	103.2/63.4	103.2/63.4	66.5	76.7	86.8
12 años	96.0/57.4	107.5/67.1	119.0/76.8	70.3	80.6	90.7	95.0/55.8	105.8/65.6	105.8/65.6	68.9	79.1	88.9
13 años	95.1/56.7	107.2/67.4	119.3/78.1	69.5	80.7	91.8	95.2/54.7	107.8/65.5	107.8/65.5	68.2	79.6	91.1
14 años	96.0/57.0	107.8/67.6	119.6/78.2	70.1	81.1	92.1	97.2/55.3	110.1/66.2	110.1/66.2	69.3	80.8	92.4
15 años	96.1/56.0	107.5/66.2	118.9/76.4	69.4	80.1	90.6	100.5/55.2	113.0/66.2	113.0/66.2	70.3	81.8	93.3
16 años	97.9/56.3	109.1/67.0	120.3/77.7	70.2	81.1	91.9	102.4/56.3	114.7/67.4	114.7/67.4	71.7	83.2	94.7
17 años	98.8/57.5	109.9/67.6	121.0/77.7	71.3	81.7	92.1	105.4/59.8	117.6/70.2	117.6/70.2	75.1	85.1	97.1
18 años	99.1/57.0	110.0/67.4	120.9/77.8	71.1	81.6	92.2	106.3/61.8	118.7/71.9	118.7/71.9	76.6	87.5	98.4

Horan MJ, Bonita FK, Kim SY, et al. Report on the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. 1987. Pediatrics 1987; 79:1-25.

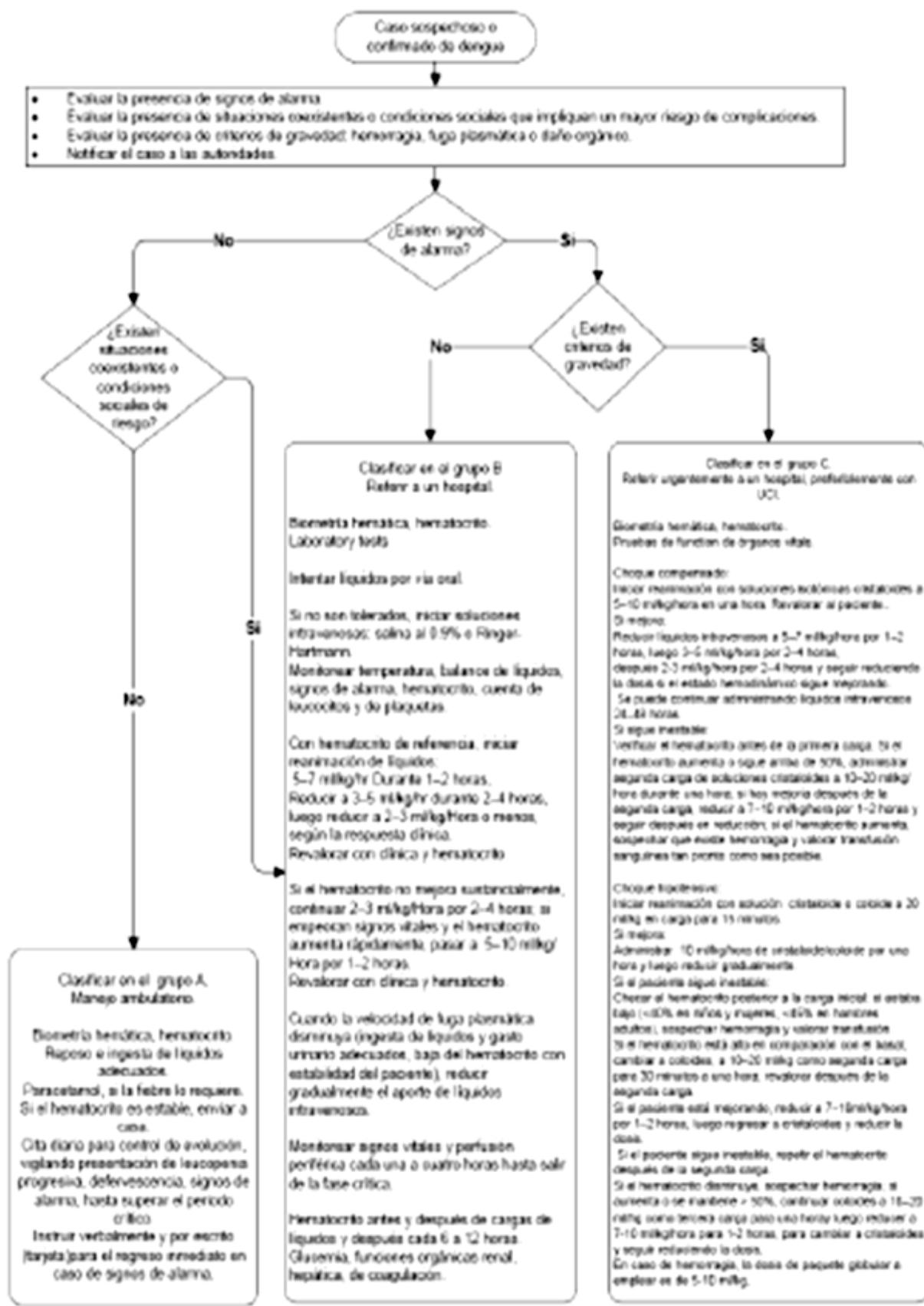
Rogers MC, Nichol DG, ed. Textbook of Pediatric Intensive Care. 3th ed. Baltimore, Williams, 1996.

Presión Arterial Media = (Presión Diastólica) + (Presión Sistólica - Presión Diastólica) / 3 ó PAM = PD + (PP-3)

PAM = PD + (PS - PD) / 3

PAM = (PS + (2PD)) / 3

N°	Buenas prácticas clínicas	Malas prácticas clínicas
1	Valoración y seguimiento de pacientes con dengue y orientar sobre la vigilancia cuidadosa de los signos de alarma y como identificarlos.	Enviar pacientes con dengue sin seguimiento e indicaciones inadecuadas.
2	Administración de paracetamol en el paciente con fiebre y adolorido.	Administración de ácido acetil salicílico y AINES.
3	Obtener mediciones del hematocrito antes y después del manejo de bolos.	No reconocer cuando los niveles de hematocrito están relacionados con la terapia de líquidos.
4	Valoración clínica del estado hemodinámico antes y después de cada administración de bolos.	No llevar seguimiento de la respuesta de los pacientes con terapia de líquidos.
5	Interpretación de los niveles de hematocrito en el contexto de la administración de líquidos y seguimiento hemodinámico.	Interpretación de los niveles de hematocrito de manera independiente de la condición clínica.
6	Administración de líquidos intravenosos en el vomito persistente o en la elevación rápida del hematocrito.	Administración de líquidos intravenosos en cualquier paciente con dengue.
7	Uso de soluciones isotónicas en el dengue grave.	Uso de soluciones hipotónicas en pacientes con dengue grave.
8	Administrar volúmenes de líquidos intravenosos suficientes para mantener una circulación efectiva durante el periodo de fuga capilar en dengue grave.	Administración excesiva o prolongada de líquidos intravenosa en dengue grave.
9	Evitar inyecciones musculares en pacientes con dengue.	Aplicar inyecciones intramusculares en pacientes con dengue.
10	Ajustar el tratamiento con líquidos intravenosos de acuerdo a la vigilancia de signos vitales, condición del paciente y la medición del hematocrito.	Mantener una velocidad fija de infusión de líquidos intravenosos y no modificarlos de acuerdo a los cambios en la vigilancia y los niveles de hematocrito, durante la hospitalización en pacientes con dengue grave.
11	Seguimiento cercano de la glucosa sanguínea.(control de glicemia)	No monitorizar la glucosa sanguínea desatendiendo el efecto hiperglucémico y el efecto de diuresis osmótica, que complican la hipovolemia.
12	Detener o disminuir el tratamiento intravenoso al momento que el paciente se estabiliza hemodinámicamente.	No revisar y continuar con el tratamiento de líquidos intravenosos después que el paciente se estabiliza hemodinámicamente.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Lema P, Gilda. Dengue, un problema social reemergente en América Latina. Estrategia para su erradicación. Rev. Biotecnología Aplicada. La Habana (Cuba) Año 2006;23:130-136.
- 2) Oficina general de Epidemiología. Dengue clásico y dengue hemorrágico. Ministerio de salud. Lima (Perú). Año 2000. 58 pgs.
- 3) Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. (2013). Economic and disease burden of dengue in southeast asia. PLoS Negl trop dis 7 (2) e 2055.
- 4) Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. (2013). Use of expansion factors to estimate the burden of dengue in south east asia: a systemic analysis. PLoS Negl trop dis 7 (2) e 2056.
- 5) Fonseca-Becerra C, Bayona-Ospina M. Dengue en embarazadas y en recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 61 N°. 1. 2010. Pgs 71-77. Sabchareon.
- 6) A, Wallace D, Sirivichayakul Ch, et.al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial The. Lancet, Volume 380, Issue 9853, Pages 1559 - 1567, 3 November 2012.
- 7) Camacho-García D, Ferrer E, Tenorio A, Franco L, Comach G. Epidemiología molecular de los virus Dengue. Boletín de malariología y salud ambiental. Vol. LII, N° 1, Caracas (Venezuela). Enero-Julio, 2012.
- 8) John R. Stephenson. The problem with dengue. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (2005) 99, 643—646.
- 9) Programa regional de dengue de la representación OPS en Bolivia. DENGUE GUIAS PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL. La Paz (Bolivia), Año 2010. 170 pgs.
- 10) Heyman David. EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES. 18ª edic. Publicación científica y técnica N° 613. Año 2005. 807 pgs.
- 11) Dirección general de epidemiología. Protocolos de vigilancia epidemiológica. Parte I Ministerio de Salud. 2da ed. Lima (Perú) 2006. 180 pgs.
- 12) Dirección general de salud de las personas. Guía de práctica clínica para la atención de casos de dengue en el Perú. Ministerio de salud Lima (Perú). 2011. 50 pgs.
- 13) Dirección general de salud ambiental. Norma técnica de salud para la implementación de la vigilancia y control de Aedes aegypti vector del dengue en el territorio nacional. Ministerio de Salud. Lima (Perú). 2010. 62 pgs.
- 14) Programa regional de dengue de la representación OPS en Bolivia. Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas. La Paz (Bolivia), 2010. 54 pgs.
- 15) División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. Servicios de Laboratorios y Sangre. Manual de procedimientos de técnicas para el diagnóstico del dengue. Organización Panamericana de la Salud Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Washington (EE.UU). 2002. 72 pgs.

El módulo que presentamos es una recopilación seleccionada, de documentos técnicos, normativos, académicos, llevada a cabo con fines de capacitación, información, difusión dirigido a personal de salud.

Los contenidos se han obtenido de documentos publicados por personas jurídicas así como por personas naturales, nacionales, extranjeras, internacionales, tanto gubernamentales como no gubernamentales.

Las afirmaciones, información estadística, comentarios, recomendaciones no son compartidas necesariamente, ni tienen capacidad vinculante con las instituciones a las que pertenece el autor.

La reproducción total o parcial del contenido de este documento puede realizarse sin necesidad de autorización del autor, siempre y cuando se consigne su origen.

MALARIA

MALARIA

PALUDISMO

FIEBRE TERCIANA

CIE X: PALUDISMO FALCIPARUM B54

CIE X: PALUEDISMO VIVAX B51

CIE X: PALIDISMO MALARIAE: B52



CONTENIDO	PÁGS.
INTRODUCCIÓN	54
HISTORIA DE LA MALARIA EN LA HUMANIDAD	55
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA MALARIA EN EL MUNDO, EN LAS AMÉRICAS, EL PERÚ, EN PIURA	58
CADENA EPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE.....	66
EL AGENTE ETIOLÓGICO VACUNA CONTRA EL DENGUE	67
EL VECTOR	70
EL HUÉSPED	73
ETIOPATOGENESIS DE LA MALARIA	73
SITUACIÓN ACTUAL DE LAS VACUNAS CONTRA MALARIA.....	74
HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	76
DEFINICIONES OPERACIONALES Y EPIDEMIOLÓGICAS	76
TRATAMIENTO MALARIA VIVAX	78
TRATAMIENTO MALARIA MALARIAE	80
TRATAMIENTO MALARIA FALCIPARUM NO COMPLICADA	81
TRATAMIENTO DE MALARIA GRAVE TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	88
EXÁMENES DE LABORATORIO ORGANIZACIÓN DE SERVICIOS PARA ATENCIÓN DE MALARIA.....	89
DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS PARA ATENCIÓN CURATIVA DE MALARIA	93
ANEXOS	
REFERENCIAS	96
BIBLIOGRÁFICAS	103



INTRODUCCIÓN

*M*iles de años de coexistencia entre el plasmodium, el anopheles y el ser humano, han determinado una serie de interrelaciones que pueden identificarse hoy en día. El microorganismo causante de la malaria ha sido un devastador compañero que nos ha dejado una huella tan profunda como hasta el haber modificado nuestra carga genética como lo demuestran las poblaciones autóctonas de África que genéticamente han modificado la superficie de sus glóbulos rojos ara no ser invadidos y destruidos por el plasmodium. Igual ocurre con poblaciones autóctonas del sudeste asiático.

No solamente el plasmodium nos ha marcado para siempre. Los humanos también hemos marcado para siempre al anopheles en nuestros inútiles esfuerzos por deshacernos de él. Cada vez que se creaba un nuevo insecticida, el anófeles era obligado a modificar sus células y hacerse resistente. Una y otra vez. Una y otra vez. Así en la necesidad de crear cada vez insecticidas más potentes, en nuestro afán de eliminar al transmisor de tan terrible enfermedad, nos fuimos envenenando nosotros mismos y vuestro medio ambiente.

“Haber detenido y comenzado a reducir, para el año 2015, la incidencia de paludismo y otras enfermedades graves”. Así se prometieron 189 países el año 2000 en el sexto objetivo del milenio.

Para ello acordaron vigilar qué proporción de niños menores de cinco años duermen protegidos por mosquiteros impregnados con insecticida y qué proporción de niños con fiebre reciben tratamiento con los medicamentos adecuados contra el paludismo.

La proporción de menores de cinco años que usa mosquitero impregnado con insecticida más bien ha disminuido y la proporción de niños con malaria que reciben tratamiento adecuado y oportuno apenas ha aumentado globalmente en 17% en diez años.

El Perú es uno de los países que ha reducido en 65% los casos de malaria desde el año 2000 y posiblemente sea uno de los que logre detener el crecimiento de la malaria dentro de dos años. Y es que el problema de la malaria trasciende el campo de la salud para convertirse en un problema de desarrollo de los pueblos por lo que es imprescindible el compromiso multisectorial para garantizar la sostenibilidad de las estrategias que permitan controlar la enfermedad y sus complejos componentes: cambios climáticos, crisis social, débiles sistemas de salud, comunidades sin conciencia sanitaria.

En las siguientes páginas encontraremos contenidos que nos harán tomar conciencia de la magnitud, de la complejidad de esta enfermedad, de las veces que estuvimos muy cerca de vencerla y de las veces que ella estuvo tan cerca de vencernos a nosotros.

Esta capacitación deberá comprometernos como personal de salud, como miembros de la comunidad y como ciudadanos con responsabilidad sanitaria, en la lucha mundial en cada uno de los frentes contra la malaria.



Historia de la Malaria en la humanidad

La malaria nos viene acompañando desde nuestros orígenes y, a lo largo de la historia, han sido muchos personajes históricos los que la han padecido e incluso han muerto a causa de esta enfermedad. Cabe destacar algunos como Lord Byron, Alejandro Magno, San Agustín, Genghis Khan, Vespasiano, Dante, Cristóbal Colón, Vasco de Gama, George Washington y un largo etcétera.

La enfermedad evolucionó junto con los seres humanos anatómicamente modernos y se desplazó con nuestros antepasados durante su emigración desde África hace entre 60000 y 80000 años.

Las primeras descripciones de la enfermedad aparecen en escritos de la antigua china de hace 2700 A. C. Existen papiros egipcios que contienen información sobre el paludismo. Algunos escritos en sánscrito incluso atribuyen la enfermedad a insectos. El médico griego Hipócrates reconoció el paludismo y detalló sus síntomas en escritos de la escuela hipocrática.

Los romanos conocieron bien la enfermedad. Creían que ciertos gases que emanaban de pantanos y ciénagas la provocaban. De hecho malaria proviene de un vocablo que deriva de las palabras italianas *mal* que significa “mal” y *aria* que significa “aire”. Con ello los romanos no estuvieron muy lejos de la verdad cuando atribuyeron al aire de los pantanos y ciénagas su etiología. Aún no se sabía mucho sobre la transmisión de enfermedades por agentes biológicos.

Estudios científicos sobre malaria hicieron su primer avance de importancia el año 1880, cuando el médico de las milicias francesas Charles Louis Alphonse Laveran, trabajando en Argelia, observó desde un microscopio parásitos en el interior de glóbulos rojos de personas con malaria. Analizando este objeto móvil dentro del glóbulo rojo concluyó que pertenecía al grupo de los Protozoarios y a este protozooario lo denominó “*Oscillaria malariae*”. Por este y otros descubrimientos biológicos se le concedió a Laveran el Premio Nóbel en fisiología o medicina en 1907.

Al protozooario en cuestión los científicos italianos Ettore Marchiafava y Angelo Celli lo denominaron Plasmodium eliminando el “*Oscillaria malariae*”.

Aunque Laveran pensó que el paludismo era provocado por un solo parásito, otros investigadores pronto descubrieron que existían cuatro parásitos diferentes. Los investigadores italianos Giovanni Batista Gras y Raimando Filetti clasificaron al parásito en dos especies entre 1886 y 1890, a los cuales llamaron plasmodium vivax y Plasmodium malariae. El investigador estadounidense William H, Welch descubrió una tercera especie: Plasmodium falciparum, en 1897. Un año después, el médico Cubano Carlos Finlay que se dedicaba a tratar pacientes con fiebre amarilla en La Habana, sugirió que, al igual que la fiebre amarilla, la malaria pudiese transmitirse por la picadura de un mosquito. Veinticinco años después, en 1922 el científico británico John William Watson Stephens descubrió un cuarto parásito: Plasmodium ovale.

Posteriormente fue el británico Sir Ronald Ross, trabajando en la India, quien finalmente demuestra en 1898 que la malaria es de hecho transmitida por mosquitos. Notó que los parásitos del paludismo podían pasar de personas infectadas a mosquitos. Continuó su investigación y, en 1898 rastreó los parásitos hasta la hembra del mosquito Anopheles. Explicó en términos generales el ciclo de vida del plasmodium el cual desarrolla etapas importantes en el interior del mosquito y del humano.

Por su aporte al conocimiento de la humanidad, Ross recibió el premio Nobel de medicina en



el año 1902. Después de renunciar al servicio médico en la India, Ross trabajó en el recién fundado Liverpool School of tropical Medicine y dirigió sus esfuerzos de controlar la malaria en Egipto, Panamá, Grecia y Mauricio. Los hallazgos de Finlay y Ross fueron confirmados luego por un comité médico dirigido por Walter Reed en 1900 y sus recomendaciones implementadas por William C. Gorgas en medidas de salud adoptadas durante la construcción del Canal de Panamá.

La construcción del Canal de Panamá demostró las posibilidades de prevenir el paludismo. Casi todos los trabajadores, cerca del 85%, contrajeron la enfermedad en los dos primeros años de trabajo (1905-1906). William C. Gorgas, a la época doctor del cuerpo médico de los EE. UU., comenzó un programa de control de insectos. Este programa incluía drenar depósitos de agua estancada, cortar arbustos, aceitar los bordes de los pantanos para evitar la reproducción de los mosquitos, matar las larvas restantes, proporcionar quinina como método de prevención a todos los trabajadores, colocar mosquiteros en ventanas y puertas, y contratar personas para recoger y matar mosquitos adultos. Para 1912, sólo el 10% de los trabajadores se había enfermado de paludismo, lo cual marcó una disminución significativa. Este trabajo público le salvó la vida a miles de trabajadores obreros durante la construcción del canal de Panamá y ayudó a desarrollar los métodos usados en campañas de salud pública en contra de la malaria.

Los tratamientos para el paludismo también datan de esos tiempos antiguos de la historia. Galeno, médico griego de la antigua Roma, indicaba sangrías, purgas y vómitos para tratar la fiebre del paludismo. Los médicos europeos utilizaron éstos y otros tratamientos ineficaces e incluso peligrosos durante cientos de años.

El primer tratamiento eficaz para la malaria fue la corteza del árbol Cinchona, el cual contiene el alcaloide quinina. Este árbol crece en las colinas de los Andes, en particular en Perú. El producto natural se usaba por habitantes del Perú para controlar la malaria, y los Jesuitas introdujeron esta práctica en Europa durante los años 1640 donde fue aceptada con rapidez. Sin embargo, no fue sino hasta 1820 que el ingrediente activo quinina se extrajo de la corteza y nombrada por los químicos franceses Pierre Joseph Pelletier y Jean Bienaime Caventou.

A comienzos del siglo XX, los pacientes con sífilis eran intencionalmente infectados con malaria para crear una fiebre, siguiendo las investigaciones de Julius Wagner-Jauregg. Al controlar la fiebre con quinina, los efectos tanto de la sífilis como la malaria podían ser minimizados. Algunos de los pacientes murieron por la malaria, aunque ello era preferido por encima de la casi segura muerte por sífilis.

A pesar de que el estadío sanguíneo y en el mosquito del ciclo de vida de la malaria se estableció en el siglo XIX y a comienzos del siglo XX, no fue sino hasta 1980 que se observó la forma latente hepática del parásito. El descubrimiento de esta forma latente del parásito, finalmente explicó por qué daba la impresión de que algunas personas se curaban de la enfermedad, para luego recaer años después de que el parásito había desaparecido de su circulación sanguínea.

Una vez comprendido el origen del paludismo, comenzaron a realizarse grandes esfuerzos para controlar la enfermedad.

La segunda guerra mundial provocó una escasez de quinina y se comenzó a buscar con insistencia un medicamento que pueda atender la demanda creciente hasta que se descubrió la cloroquina por el alemán: Hans Andersaq, en 1934 en industrias Bayer y en 1946 se sintetizó la hidroxicloroquina.

Un estudiante alemán de química sintetizó el dicloro dietil tolueno (DDT) durante la ejecución de su tesis. El fue Othmer Zeidler pero no fue hasta 1939 que el Suizo Paul Muller descubrió la tesis y la utilidad del producto como insecticida eficaz. Fue utilizado durante la II guerra mundial



MALARIA

por militares para eliminar los insectos transmisores del tifus. Después de la II guerra mundial el DDT es utilizado para el control de la malaria demostrando su efectividad ante sociedades científicas italianas, británicas y americanas. Por este aporte a Othmer Muller se le concedió el premio nóbel de medicina en 1948.

El término DDT se usa para referirse a la mezcla de DDT con sus metabolitos y productos de degradación que todavía son tóxicos, el DDE y el DDD. A la mezcla de estos tres compuestos también se le denomina DDT total. Es un compuesto lipofílico muy poco soluble en agua. Debido a esta propiedad, el DDT se bioacumula en los organismos, alcanzando concentraciones mucho más altas que las existentes en el medio de contacto. Es tóxica, en concentraciones muy bajas, a un espectro muy amplio de organismos, afectando a prácticamente todos los integrantes de la fauna silvestre.

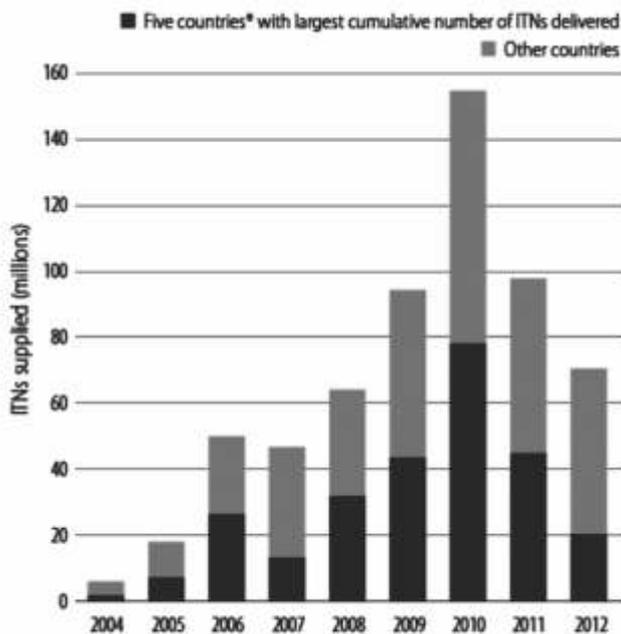
Las concentraciones ambientales continúan siendo altas, aún en las regiones cuyo uso se prohibió desde 1972. Debido a su gran toxicidad, persistencia prolongada y bioacumulabilidad, el DDT ya no se utiliza para combatir plagas.

APLICATIVO

EN EL DEPARTAMENTO SE ESPARCIA ACEITE QUEMADO EN LAGUNAS DE LLUVIAS Y CHARCOS DE AGUA PAA ELIMINAR ZANCUDOS.
¿Qué EFECTO TENÍA SOBRE LOS INSECTOS?
¿QUÉ EFECTOS TENÍA SOBRE EL ECOSISTEMA?
COMENTEN SUS RESPUESTAS



Situación epidemiológica de la Malaria en el mundo



* Democratic Republic of the Congo, Ethiopia, Kenya, Nigeria, United Republic of Tanzania
Source: Alliance for Malaria Prevention. Data for the first three quarters of 2012 have been multiplied by 4/3 to provide an annual estimate.

En el gráfico se observa la cantidad de casos de malaria reportados año por año desde el año 2004, por los 104 países que en el año 2012 mostraron actividad. En cada barra la parte inferior más oscura corresponde a los cinco países (República democrática del Congo, Etiopía, Kenya, Nigeria, y república unida de Tanzania), todos ellos del continente Africano, que tienen la mayor carga de enfermedad.

En el año 2010 Son 99 países en el mundo que tienen transmisión activa de malaria, pero en catorce de ellos se concentra el 80% de la letalidad de esta enfermedad. Nigeria y República Democrática del Congo son los más afectados en el África Subsahariana y la India en el Asia sudoriental.

Se calcula que en el año 2010, entre todos los 99 países con transmisión, habitan 3.300 millones de personas, todas las cuales están expuestas, son sensibles a la enfermedad y están en riesgo de contraer el

paludismo. De ese total, 2.100 millones estaban en situación de bajo riesgo (<1 caso registrado por 1.000 habitantes), de los cuales el 94% vivía en zonas geográficas no pertenecientes a la región africana.

Los 1.200 millones restantes, habitan regiones de alto riesgo (>1 caso por cada 1.000 habitantes) y están ubicados principalmente en la región africana (47%) y la del sudeste asiático (37%).

Pero con los esfuerzos de gobiernos, organismos internacionales y cooperantes financieros, en la década del 2000 al 2010, en 43 de los 99 países con transmisión, se logró reducir los casos de paludismo en un 50%. Además hubo otros 8 países que lograron reducir las cifras en la misma década en un rango entre 25% y 50%.

Globalmente, durante el año 2010 se han notificado en todo el planeta 216 millones de casos de paludismo. De ellos 660000 fallecieron y el 85% de estos fallecidos eran menores de 5 años de edad. El 81% del total de casos proceden de África

Entre el año 2000 y 2010, la incidencia estimada del paludismo ha descendido en un 17% a escala mundial.

Se observan mayores reducciones en las regiones europea (99,5%), americana (60%) y del Pacífico Occidental (38%). Los índices de mortalidad por paludismo han disminuido en un 25% entre el año 2000 y 2010, con las mayores reducciones en las regiones europea (99%), americana (55%), del Pacífico Occidental (42%) y de África (33%).

Dado que los esfuerzos por controlar el paludismo no son sostenidos en el tiempo a pesar de los múltiples compromisos internacionales, proyectos financiados, programas gubernamentales,



MALARIA

la curva de casos es intermitente, con ondas y declives. Tras una nueva expansión rápida de la malaria entre 2004 y 2009, la financiación mundial de la prevención y el control del paludismo logró estabilizarla nuevamente. Pero los progresos en la distribución de algunos productos que salvan vidas se han vuelto más lentos. Según el Informe mundial sobre el paludismo 2012 (2), esto señala una ralentización de los procesos que podría acabar revirtiendo los notables logros recientes de la lucha contra una de las enfermedades infecciosas que más muertes causa en todo el mundo.

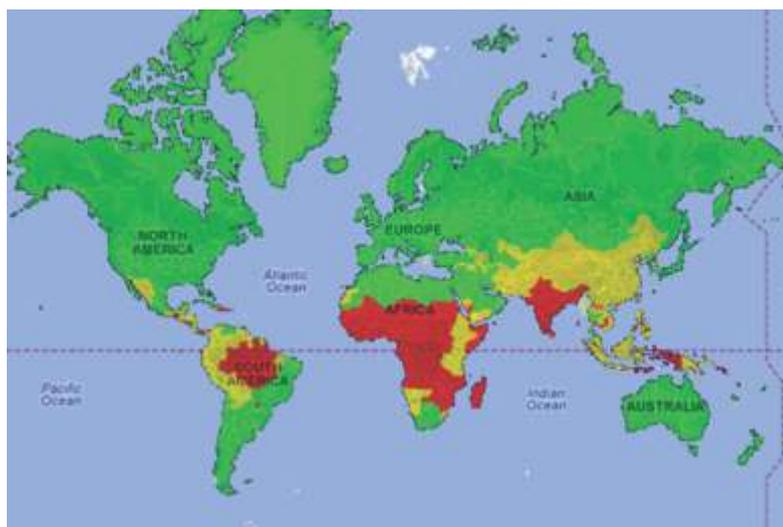
Por ejemplo, el número de mosquiteros tratados con insecticidas de larga duración que se han distribuido en los países endémicos del África Subsahariana ha disminuido de un máximo de 145 millones en 2010 a una cifra estimada de 66 millones en 2012.

A la luz de los avances conseguidos en 2010, en junio de 2011 se actualizaron los objetivos de la Alianza para Hacer Retroceder el Paludismo (Roll Back Malaria). Actualmente, los objetivos son: (i) reducir el índice mundial de mortalidad del paludismo a casi cero a finales de 2015; (ii) disminuir para finales de 2015 los casos de la enfermedad en todo el mundo en un 75% respecto a los datos del año 2000, y (iii) eliminar el paludismo, para finales de 2015, en 10 nuevos países desde 2008, incluida la región europea de la OMS.

Estos objetivos se alcanzarán mediante el logro y mantenimiento del acceso universal a medidas Preventivas, el acceso universal a la gestión de los casos en los sectores público y privado y en la comunidad (incluida la derivación al servicio sanitario adecuado), y una mayor celeridad en el desarrollo de los sistemas de vigilancia.

Pero así como hay países que han reducido sus casos hasta en un 50%, las hay también donde se ha incrementado el paludismo. Entre ellos Ruanda, Zambia y Santo Tomé y Príncipe. Esto subraya la necesidad de diseñar sistemas que permitan vigilar con eficacia el paludismo y mantener con rigor los programas de control, aun cuando los casos se hayan reducido sustancialmente.

En 2010, la región europea informó de solo 176 casos autóctonos. Los países con mayores porcentajes de incidencia siguen siendo los lugares donde ha bajado menos el número de casos, lo que indica que se debe prestar mayor atención a los países no africanos donde se producen más casos de paludismo.

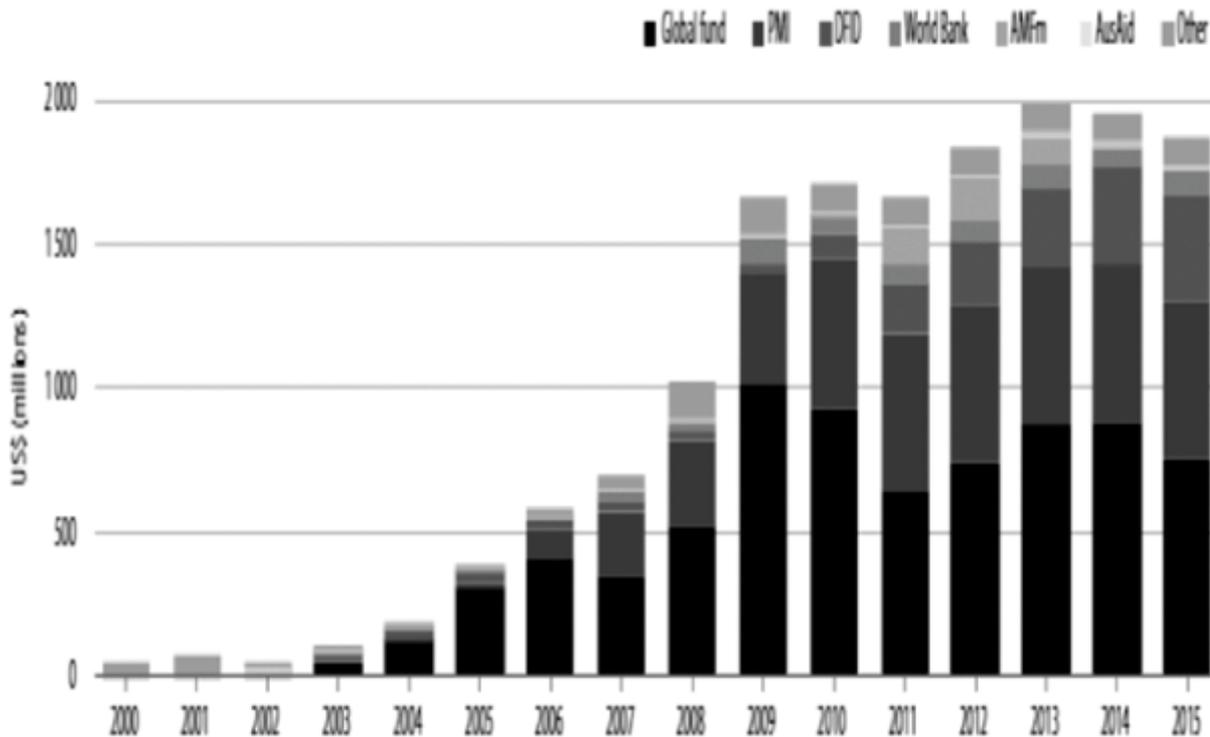


Las áreas rojas son las zonas con mayor incidencia actual de malaria, donde habitan 1200 millones de personas de las cuales el 47% lo hace en la región africana y el 37% en el sudeste asiático. El 16% restante en las Américas.

El área sombreada de amarillo es la zona de mediano riesgo para la transmisión de malaria. Son 2100 millones de personas que principalmente habitan el sur de Europa, América del Sur y el Caribe.



MALARIA



Source: See Box 3.1

Se observa los aportes financieros pasados y proyectados para intervenciones contra la malaria, en millones de dólares americanos, desde el año 2000 y una proyección hasta el año 2015. Se observa que a partir del año 2003 hay un incremento anual sostenido y en magnitud importante. Este ritmo de crecimiento anual en las inversiones para la lucha contra la malaria duran hasta el año 2009 y a partir de ahí resulta difícil no solo seguir incrementando el monto sino siquiera mantenerlo. Más aún esta tendencia al estancamiento no se estima que mejore en los años siguientes. Ello significa que el número de muertes evitadas por malaria se podría perder si no se organizan nuevas ideas, políticas, estrategias para enfrentar este viejo problema.



Situación de la Malaria en las Américas

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la región de las Américas se ha presentado una reducción del 60% en los casos de malaria, así como un descenso del 70% en las muertes durante los últimos diez años.

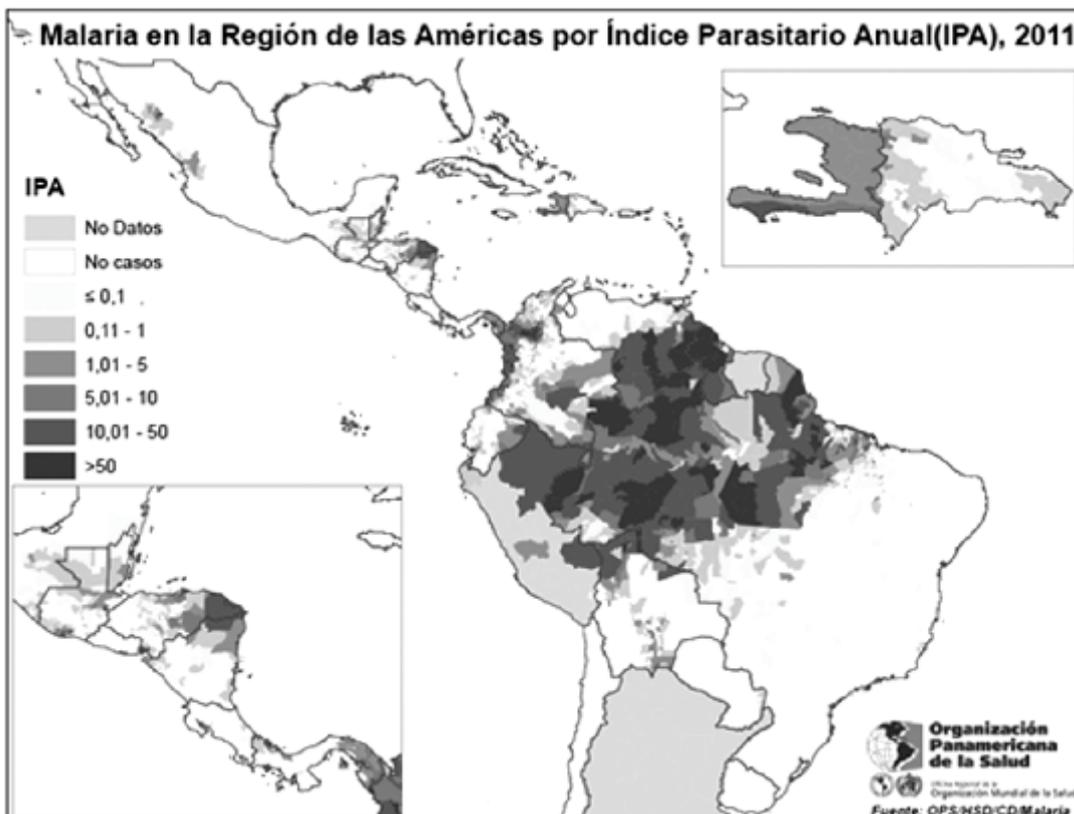
El informe añade que el año 2000 los casos superaron el millón en la zona, en tanto que en el 2011 la cifra registrada no superó los quinientos mil. Aunado a lo anterior las muertes anuales se redujeron de 439 a 113.

Es de resaltar que 21 países de América Latina y el Caribe presentan malaria de carácter endémico y que 18 de ellos alcanzarán el Objetivo de Desarrollo del Milenio que busca reducir en un 75% los casos de malaria para el 2015.

De igual manera, 13 de estas naciones americanas ya lograron dicha meta. Algunas de ellas son: Argentina, Bélize, Bolivia, Costa Rica, Ecuador y el Salvador.

Otros tres países: Colombia, Panamá y Perú registraron una reducción de más del 64% lo que significa que pueden alcanzar la meta propuesta para dentro de dos años

Sin embargo, algunos enfrentan muchos más retos. República Dominicana, Haití y Venezuela deben continuar con mucho más ahínco los programas de prevención, así como aquellos que se enfocan en la reducción de casos y por consiguiente en minimizar la mortalidad por cuenta del paludismo.





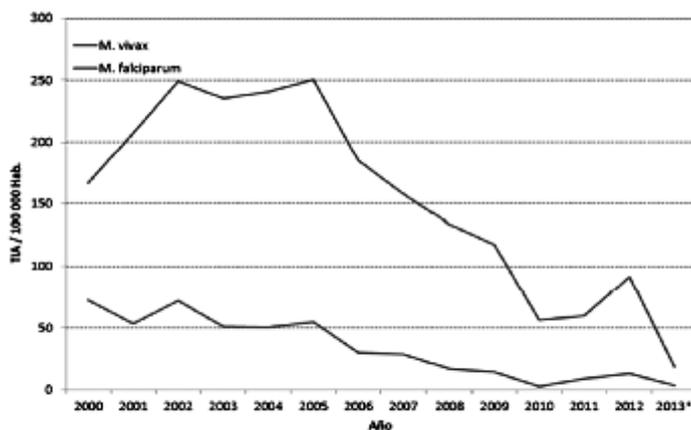
Situación epidemiológica de Malaria en el Perú

El Perú es uno de los 104 países endémicos que señala la OMS en su reporte anual de malaria 2012, donde la malaria es considerada como una enfermedad reemergente.

El año 2008, Perú ocupó el tercer lugar en reportar casos de malaria entre los países de Sud América y el Caribe. El pico más alto de la historia del país (250000 casos) fue reportado en el año 1998 como consecuencia del fenómeno “El Niño”.

La malaria en el Perú es ocasionada por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* y ocasionalmente, por *Plasmodium malariae*. Los casos de malaria por *P. falciparum* se distribuyen, principalmente, en Loreto, en cambio, la malaria por *P. vivax* se distribuye en Loreto, Junín, Ayacucho y Cusco.

La tasa de incidencia acumulada (TIA) de los casos de malaria desde el año 2002 hasta el 13 de Marzo 2013 que son los datos que se revisan para este documento, mostró una tendencia sostenida a la disminución, con picos en el año 2005 y en el año 2012. La disminución de los casos y de la TIA, puede atribuirse a la intervención del Proyecto de Control de la Malaria en las Zonas Fronterizas de la Región Andina (PAMAFRO) en Perú, que también comprendía a Colombia, Ecuador y Venezuela, desde el año 2005 hasta el 2009. El último pico se asoció a la gran inundación que sufrió la ciudad de Iquitos y otras ciudades de la cuenca del río Amazonas en los primeros meses del año 2012, lo que ocasionó la formación de inmensos criaderos para el vector y dado la circulación de reservorios, la malaria se presentó en forma epidémica en el departamento de Loreto. En ese año se reportaron 31701 casos de malaria para el país, de ellos, 27702 casos (87,3 %) corresponden a malaria por *P. vivax*.



Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública, DGE-MINSA (*) Hasta la SE 11-2013 (16 de marzo de 2013).

Hasta la semana epidemiológica (SE) 11- 2013, la TIA para malaria por *P. falciparum* fue 3,5 /100 000 hab. y para la malaria por *P. vivax* fue 18,8/100 000 hab. La tendencia de casos por malaria hasta la SE 11-2013 muestra que se han reportado 6768 casos, 1,5 veces (2467 casos) más comparado a la semana 11 del año 2012. La TIA es de 22,2/100 000 hab. El 84,4 % (5716/6768) de los casos son malaria por *P. vivax* y el 15,6 % (1052/6768) son malaria por *P. falciparum*.

La distribución semanal hasta la SE 11 -2013, mostró un comportamiento ascendente en 4 departamentos (Loreto, Junín, Madre de Dios y La libertad). En todos ellos se viene investigando para establecer el lugar de infección.

En el cuadro siguiente vemos que son 16 las regiones que este año han reportado casos de malaria, y en seis de ellas la tendencia de los casos es en aumento a región Loreto aporta el78.16% de todos los casos de malaria en el País.



MALARIA

Departamentos	Semana Epidemiológica (11-2013)*											Total	Comportamiento
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Loreto	396	417	422	472	474	451	564	609	557	549	379	5290	Ascendente
Junín	58	87	23	78	28	76	91	53	73	21	25	613	Ascendente
Ayacucho	68	46	41	46	43	42	55	45	29	34	11	460	Se mantiene
Cusco	44	21	23	34	17	24	23	13	12	6	7	224	Se mantiene
Madre de Dios	11	8	6	6	10	7	5	17	13	14	11	108	Ascendente
La Libertad	2	1	4	1	1	1	3	1	0	5	4	23	Ascendente
Pasco	2	4	2	2	3	2	1	0	0	0	0	16	Se mantiene
Ucayali	0	2	3	1	2	1	0	0	0	1	0	10	Se mantiene
San Martín	0	2	0	2	0	2	1	1	0	0	0	8	Se mantiene
Huancavelica	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	4	En investigación
Cajamarca	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4	Se mantiene
Piura	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	Se mantiene
Huánuco	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	En investigación
Arequipa	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	En investigación
Amazonas	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	En investigación
Lambayeque	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	En investigación
Total	582	592	524	645	579	607	744	740	686	632	437	6768	Ascendente

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública, DGE-MINSA.

MALARIA VIVAX

Hasta la SE 11-2013, 9 departamentos notificaron casos autóctonos de malaria por *P. vivax*. El 74,2 % (4241 casos) corresponden a la Dirección Regional de Salud (DIRESA) Loreto y 75,5 % (38/51) de sus distritos notifican casos de malaria por *P. vivax*.

Hasta la SE 11-2013, los distritos que notifican el 71,4% (3030) de los casos de malaria vivax son San Juan Bautista, Punchana, Yaraví, Ramón Castilla, Pastaza, Iquitos, Trompeteros, Andoas y Alto Nanay. Los distritos de Soplín, Alto Nanay y Pastaza tuvieron TIA de 1113, 659 y 480 casos / 10 000 hab. Loreto presenta una TIA por *P. vivax* de 41,7/10 000 hab., mayor a la tasa de incidencia acumulada reportada en el año 2012 hasta la SE 11 (21,8/10 000 hab.). Es importante implementar estrategias de prevención y control en los distritos con mayor riesgo y en los distritos con mayor número de casos para reducir el riesgo de brotes entre los meses de abril a junio debido a la vaciante.

Del total de casos notificados (todos confirmados), el 57,5% (3889 casos) son varones y el 42.5% corresponde a mujeres.

En cuanto a grupos de edad, el 32,8 % corresponde al grupo de 0-9 años (niños) con 2222 casos (TIA de 38,1/100 000 hab.), el 25,1% al grupo de 10- 19 años (adolescente) con 1696 casos (TIA de 29,2/100 000 hab.), el 37,7% al grupo de 20-59 años (adultos) con 2550 casos (TIA de 15,9/ 100 000 hab.), y el 4,4% a los mayores de 60 años (adultos mayores) con 300 casos con una TIA de 10,6/100 000 hab. El mayor riesgo en los niños y adolescentes indicaría que la mayoría de la transmisión puede ocurrir en el domicilio.

La transmisión de la malaria en el departamento de Junín ocurre en 9/123 (7%) del total de distritos; sin embargo, el 93,1 % (571 casos) están concentrados en 3 distritos: Río Tambo 70,8% (434 casos), Pangoa 17,5% (107 casos) y Perené 4,9% (30 casos). Estos distritos forman parte del VRAEM. Valle de los ríos Apurímac Ene y Mantaro).

La DIRESA Ayacucho ha notificado el 6,8% (460) de los casos de malaria del país y el 8% de esta por *P. vivax*. Los casos se reportan en 11/112 (10%) de sus distritos. El 79,8% (364/460) de los casos están concentrados en 3 distritos: Sivia 33,9% con 156 casos, Llochegua 32% con 147 casos y Anco 13,3% con 61 casos. La incidencia acumulada de los distritos de Sivia, Llochegua y Anco fue 127, 108 y 37 casos / 10 000 hab respectivamente. La incidencia acumulada de malaria



por *P. vivax* para Ayacucho es de 6,8/10 000 hab siendo ligeramente menor al reportado en el año 2012, hasta la SE 11 (8,4/100 000 hab).

MALARIA FALCIPARUM

Loreto reportó 898 casos de malaria por *P. falciparum*, lo que equivale a una incidencia acumulada de 10,3 casos /10 000 hab. El área de transmisión para esta especie es 24/51 (47%) distritos de la región Loreto.

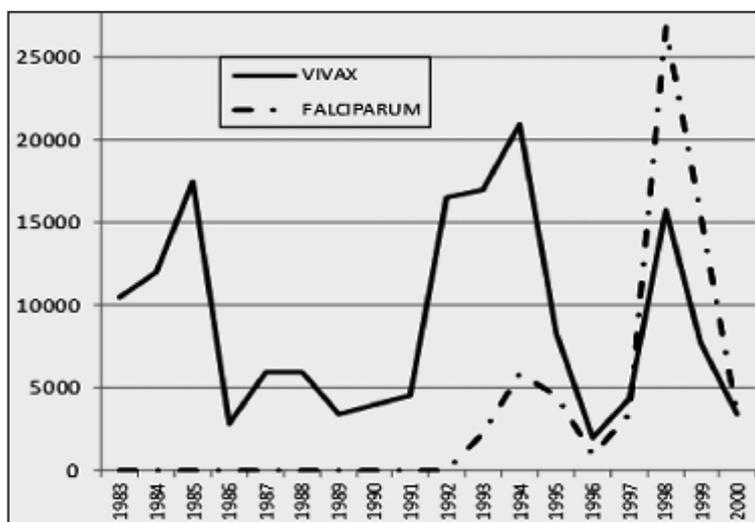
Los distritos de más alto riesgo para enfermar por malaria por *P. falciparum* a nivel del país es Belén con una incidencia acumulada de 512 casos/10 000 hbts, Pastaza 462 casos/10000 hbts y Alto Nanay con 405 casos/ 10 000 hbts.

Sin embargo, el 70 % (823/1049) de los casos están concentrados en los distritos de Pastaza, Yavarí, Alto Nanay, San Juan Bautista y Punchana.

Siendo que la Selva peruana tiene el doble de casos de los que tuvo el año pasado en el mismo periodo, se ha planteado que la malaria tiene un comportamiento re-emergente en la Amazonía. Además, de las actividades convencionales, es importante organizar a los agentes de salud para identificar oportunamente a los casos y que reciban tratamiento a fin de reducir los reservorios. Por otro lado, es necesario estimar la demanda de medicamentos, tanto para el tratamiento de los casos en los establecimientos de salud, para el tratamiento comunitario por los promotores de salud y el uso de antimaláricos en las actividades de bloqueo farmacológico.

En los distritos de alto riesgo deben priorizarse la adquisición de mosquiteros impregnados con insecticidas para disminuir la interacción hombre-vector.

SITUACIÓN DE MALARIA EN PIURA



El Comportamiento de la Malaria en la Dirección Regional de Salud Piura sufre variaciones importantes en tiempo, magnitud y trascendencia en los diferentes escenarios eco-epidemiológicos.

Los escenarios de mayor trascendencia muestran en su mayoría periodos definidos de elevada transmisión alternados por periodos de calma relativa y rebrotes de poca magnitud hacia fines de año.

Las Micro Redes Salitral y Canchaque constituyen áreas holoendémicas al mantener

transmisión permanente a lo largo del año. Los únicos años en que malaria falciparum tuvo mayor cantidad de afectados que malaria vivax fueron desde 1997 hasta 1999.

Los cambios climatológicos, los movimientos migracionales, los cultivos de arroz son los factores de riesgo más importantes asociados a la transmisión de la Malaria y que serán sujeto de la Vigilancia Sanitaria.

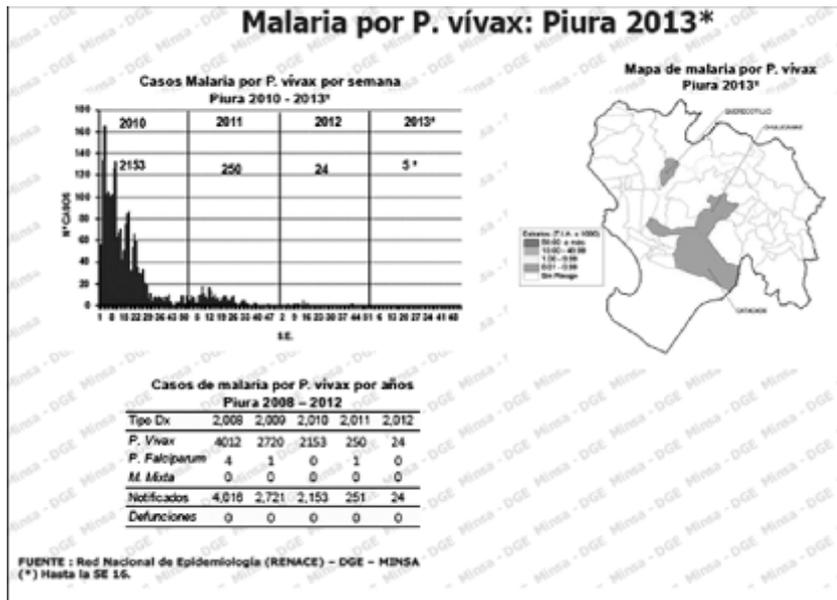
Las estrategias de prevención estarán orientadas prioritariamente a los escenarios más importantes en los momentos decisivos y con la máxima efectividad posible a fin de vulnerar su tendencia, minimizando su impacto y reduciendo sus costos.



MALARIA

Los niveles locales serán responsables de operativizar las acciones de prevención bajo un marco de integralidad, donde la comunidad cumpla un rol preponderante.

En la última década el paludismo en la región Piura ha cedido terreno pero no ha sido eliminado. Actualmente en lo que va del año se han notificado tres casos confirmados, todos ellos de paludismo vivax y de Luciano Castillo Colonna. El año 2012 durante todo el año se notificaron 22 casos de malaria. Todos vivax. Actualmente los distritos con casos son Bellavista, Marcavelica y Querecotillo de la provincia de Sullana. El desplazamiento de los cultivos de arroz por cultivo de caña para uso agroindustrial (elaboración de etanol) ha originado, con la desaparición del riego por aniego, que desaparezcan los inmensos criaderos para anopheles en que se constituían estos arrozales.



MENCIONE DISTRITOS DE LA PROVINCIA DE PIURA, SULLANA, MORROPÓN, DONDE MAYOR PRESENCIA DE MALARIA EXISTIÓ

PIURA _____

SULLANA _____

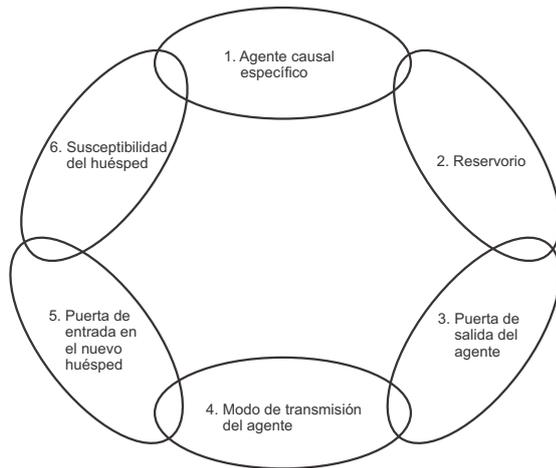
MORROPÓN _____



CADENA EPIDEMIOLÓGICA

Son los pasos que conducen a la aparición de una enfermedad infecciosa. Su utilidad consiste en que conociendo cada uno de sus componentes podemos ubicar al más vulnerable para poder romper la transmisión de la enfermedad y prevenir la aparición de un brote o epidemia.

La estructura básica de una cadena de transmisión de enfermedades infecciosas es la siguiente:



Agente Infeccioso: Es el organismo responsable de la enfermedad infecciosa. Es importante el inóculo, su Infectividad, patogenicidad, virulencia, especificidad, mutación

Reservorio: Lugar donde los microorganismos se mantienen, crecen y se multiplican. Puede ser animado o instrumental o la tierra. Las personas infectadas pueden ser asintomáticas (portador sano, periodo de incubación, periodo de convalecencia) a quien es difícil identificar como infectado

Puerta de Entrada: Corresponde a los lugares por donde el agente ingresa al huésped susceptible.

Modo de transmisión: Es el mecanismo por el cual el agente infeccioso es transportado desde la puerta de salida del reservorio a la puerta de entrada del huésped susceptible. Puede ser directo o indirecto y éste a su vez puede ser indirecto biológico o indirecto no biológico. Para que la transmisión indirecta sea biológica (a través de un vector biológico) no basta que el agente sea transportado por un ser vivo sino que debe ser transportado en el interior del mismo (no sobre su superficie) y desarrollar en su interior alguna etapa de su ciclo biológico

Puerta de Salida: Es el sitio por donde el agente infeccioso abandona al huésped.

Huésped susceptible: es un ser vivo que no tiene inmunidad específica a un agente determinado y al estar en contacto con él, puede desarrollar la enfermedad producida por el agente

CADENA EPIDEMIOLÓGICA DE LA MALARIA

AGENTE.- El agente biológico causante de la malaria es el protozoo *Plasmodium*. Palabra acuñada en 1865 por el alemán Cienkowski para designar una especie de plasma multinuclear formado por la fusión de protozoos unicelulares. De ahí pasó a designar protozoos concretos como el de la malaria.

Los miembros del género *Plasmodium*, son parásitos intracelulares. Los causantes de la malaria parasitan los eritrocitos y hepatocitos. Los plasmodium siempre tienen dos huéspedes en su ciclo vital: uno que es un mosquito (para los plasmodium que causan malaria este mosquito es el anopheles), que es donde realiza su reproducción sexual, y se le denomina huésped definitivo. Es este mosquito quien actúa como vector biológico de la enfermedad. El segundo huésped es un vertebrado (para los plasmodium de la malaria este vertebrado es el humano), donde realiza su reproducción asexual. A este huésped se le denomina huésped intermediario.

Para humanos hay cuatro plasmodium que causan malaria: *falciparum*, *malariae*, *ovale* y *vivax*. De ellos el primero es el más virulento y el que produce mayor letalidad.

RESERVORIO: La persona infectada y el mosquito *Anopheles* hembra infectada. El



MALARIA

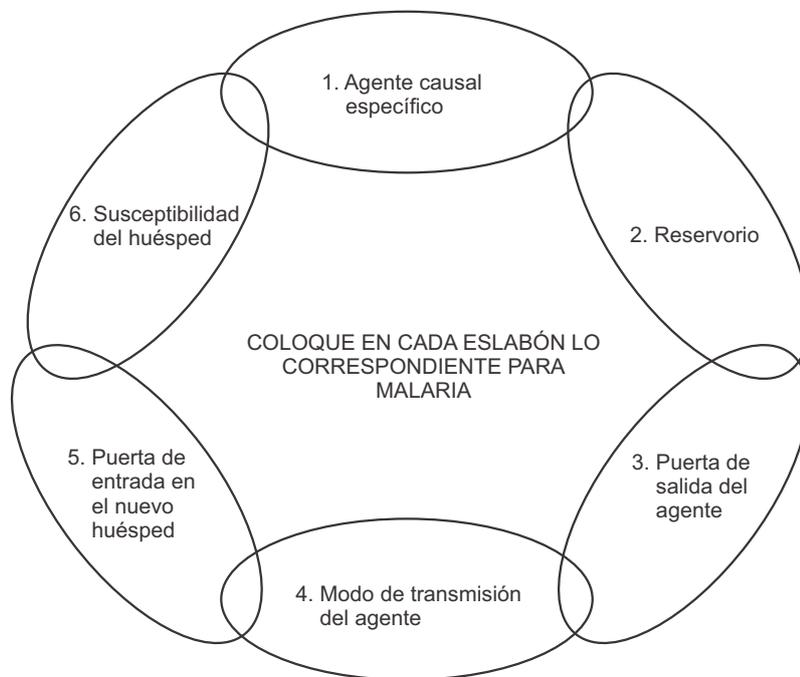
reservorio humano puede ser asintomático mientras tiene en circulación sanguínea a las formas sexuadas del plasmodium, las cuales no producen ningún cuadro clínico. Se mantienen circulando en el torrente sanguíneo esperando ser aspirados por un anopheles hembra.

PUERTA DE ENTRADA: es la zona de la piel en la que el mosquito pica. Es decir, la puerta de entrada de la malaria es la barrera de defensa inmunológica primaria.

MECANISMO DE TRANSMISIÓN: la enfermedad se propaga por la picadura de mosquito hembra (anopheles hembra), que ha adquirido el plasmodium al ingerir la sangre de una persona infectada con el protozooario. También existe la transmisión directa, congénita, transplacentaria. No se puede transmitir el virus directamente de persona a persona, ya que el mismo se replica en las glándulas de la saliva del *Aedes aegypti*.

PUERTA DE SALIDA: Es la zona de la piel en la cual el mosquito aspira sangre de la persona infectada y con ella los plasmodium, quedando infectado el mosquito.

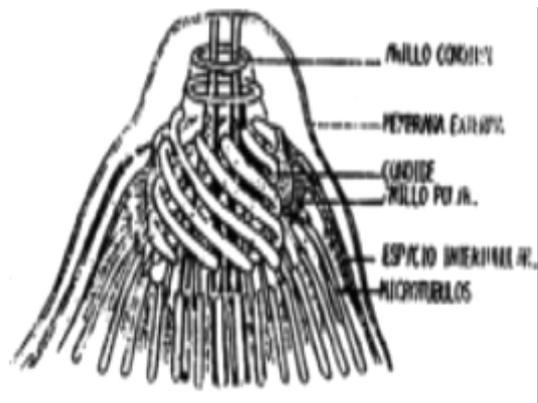
HUÉSPED SUSCEPTIBLE: se distinguen varios factores, como la predisposición (algunas personas suelen atraer más a los mosquitos que otros) o cambios genotípicos en algunas razas humanas.



EL AGENTE ETIOLÓGICO

Como lo mencionamos en la construcción de la cadena epidemiológica, el agente causal de la malaria es el protozooario plasmodium.

Se caracterizan morfológicamente, por la presencia del aparato conoidal o complejo conoidal, integrado por un conjunto de micro túbulos que forman: el anillo polar, los roptries, los micronemas, el conoide y los micro túbulos subpeliculares. Este *phylum* engloba también a otros protozoarios patógenos para el hombre y animales: *Toxoplasma gondii*, *Babesia spp*, *Sarcocystis spp*



El ciclo vital del género *Plasmodium*, se caracteriza por ser alterno, entre un huésped vertebrado (reptiles, aves, roedores y primates, incluyendo, al hombre) en el que el parásito se



desarrolla en forma Asexual (esquizogonia), y un huésped invertebrado (mosquitos hembras del género *Anopheles*) en que el parásito completa su ciclo sexual (esporogonia).

Cada una de las especies que producen malaria en el humano, posee características morfológicas, biológicas, manifestaciones clínicas y patológicas particulares, que son utilizadas para su identificación.

El proceso de invasión celular, por parte de los miembros del género *Plasmodium*, ha sido dividido en cuatro grandes eventos:

1. La aproximación o acercamiento del aparato conoidal del parásito a los receptores de la superficie celular.
2. La fijación o acoplamiento del aparato conoidal al receptor celular (proceso selectivo y específico).
3. La penetración o formación de la vacuola parasitófora (invaginación de la membrana celular inducida por la presencia del parásito) y
4. El englobamiento o cierre de la membrana celular, incluyendo en su interior al parásito dentro de la vacuola parasitófora.

CICLO BIOLÓGICO DEL PLASMODIUM

En el huésped vertebrado, estos cuatro eventos parásito-celulares se inician en el momento en que los esporozoitos (inoculados activamente por el mosquito en la picada), muestran una selectividad particular por las células hepáticas, en donde el parásito se desarrolla y genera el **esquizonte hepático (ciclo pre-eritrocítico)**, que en unas dos semanas se rompe, dejando en libertad a miles de **merozoitos hepáticos** que caen en el torrente circulatorio. El plasmodium vivax tiene la particularidad de poder crear en su ciclo vital un estadio diferente al merozoito en el hígado. Son los denominados hipnozoitos. Los hipnozoitos (de hipnos = adormecer o adormecido), son formas del mismo origen que los merozoitos, pero que se diferencian porque una vez que el esporozoito se ha transformado en trofozoito este entra en un estado de quiescencia, de somnolencia, que puede perdurar largo tiempo (hasta varios centenares de días) antes de que reemprenda su desarrollo y exoeritrocíticos), se conocieron también como formas paraeritrocíticas, ya que perduran en los hepatocitos una vez se ha iniciado, e incluso completado, el ciclo endoeritrocítico del parásito.

Su función es asimismo distinta de la de las formas antes citadas. Los merozoitos procedentes de los estadios preeritrocíticos serían responsables, a través de su enorme multiplicación en el hepatocito, de lanzar al mismo tiempo un enorme número de merozoitos exoeritrocíticos capaces de iniciar el ciclo endoeritrocítico del plasmodio, y con ello la aparición de la patogenia y sintomatología asociadas al paludismo. Los hipnozoitos y las formas paraeritrocíticas derivadas de ellos, pueden ser responsables de las recaídas o recidivaciones de la enfermedad incluso en aquellos sujetos en las que las formas endoeritrocíticas han desaparecido ya de sus hematíes, bien naturalmente o bien después de una terapéutica eficaz.

No debe confundirse una recaída, originada por una invasión de los eritrocitos a expensas de los criptozoitos derivados de los hipnozoitos, con una recaída o reactivación del paludismo que tiene su origen en una limitada población de parásitos en los hematíes, originada por las defensas inmunitarias del hospedador, y por ello subclínica o asintomática, que reemprenden su multiplicación en los hematíes del sujeto cuando, por diversas causas, desciende su estado inmunitario.

Ahora, cerrado eo paréntesis de los hipnozoitos, continuamos con la evolución de los merozoitos hepáticos. Los merozoitos hepáticos, con su aparato conoidal, reproducen los eventos parásito-celulares al invadir, en forma selectiva, a los eritrocitos. Así, los merozoitos hepáticos de *Plasmodium vivax* seleccionan los determinantes fy a y b (antígeno Duffy)¹, de los eritrocitos jóvenes (reticulocitos) mientras que los de *Plasmodium falciparum*, seleccionan a la



MALARIA

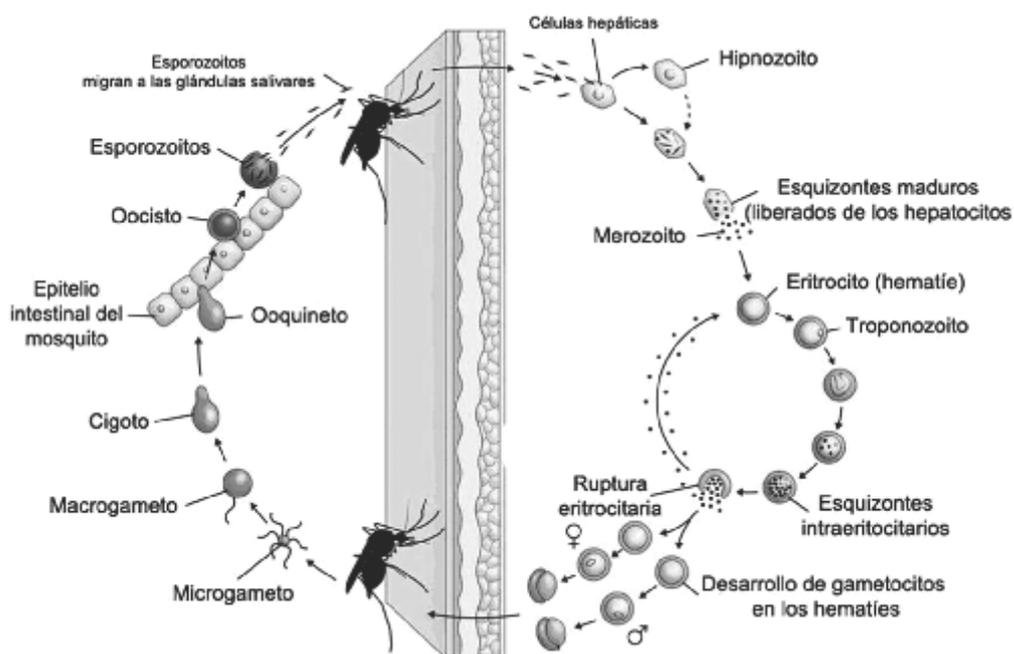
glicoforina (glicoproteína de la membrana eritrocítica). El desarrollo del parásito en el interior de la vacuola parasitófora del eritrocito, se ve afectada por el tipo de hemoglobina y la presencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, entre otros. El *Plasmodium*, en el eritrocito, evoluciona desde la forma anular (trofozoito), hasta el esquizonte maduro, como resultado de la multiplicación nuclear y protoplásmica, individualizándose como merozoitos eritrocíticos, que son liberados al romperse la célula sanguínea. El número de merozoitos eritrocíticos por cada esquizonte y su tiempo de desarrollo, son específicos para cada especie parasítica.

Los merozoitos eritrocíticos liberados, van a invadir, con su aparato conoidal, a otros eritrocitos, reproduciendo nuevamente los eventos parásito-celulares, denominándose a esta fase **ciclo eritrocítico**, que tiene, como control parasitario el desarrollo progresivo de la inmunidad por parte del huésped vertebrado. Un carácter típico de estas formas endoeritrocíticas es el de que metabolizan la hemoglobina de los glóbulos rojos dejando como residuo unos gránulos de un catabolito de la hemoglobina, la hemociona, muy perceptibles en su citoplasma y que contribuye para el diagnóstico laboratorial.

La fase sexual de la reproducción parasítica se puede dividir en dos etapas. La primera, ocurre en Huésped vertebrado y emula parcialmente al ciclo asexual en su fase hepática, termina con la liberación de merozoitos hepáticos, los que al invadir a los eritrocitos presentan un crecimiento lento y que culmina con la formación de los gametocitos (los macrogametocitos o gametocitos femeninos y los microgametocitos o gametocitos masculinos); este ciclo se conoce como gametocitogenia.

La segunda fase del ciclo sexual se completa en el insecto vector, una vez que éste ingiere, del huésped vertebrado, sangre que contiene las formas sexuadas del parásito y desarrolla en su intestino a los gametos macro y micro, continuando con la copulación, formación del huevo, del oocineto, generación del ooquiste, desarrollo y liberación de los esporozoitos, inoculación activa al huésped vertebrado. Este ciclo se conoce como ciclo sexual verdadero.

CICLO BIOLÓGICO DEL PLASMODIUM EN EL HUÉSPED ANOPHELES Y EN EL HUÉSPED HUMANO



¹El antígeno Duffy es una glicoproteína ubicada en la superficie de los eritrocitos y está presente en poblaciones negras. Es el receptor del plasmodium vivax en los eritrocitos. Quien no tiene este antígeno no podrá hacer la fase intraeritocítica de la malaria y no se enfermará.



MALARIA

TAXONOMIA DEL PLASMODIUM

Reino	:	Protista
Phyllum	:	Apicompueta
Clase	:	Aconoidasida
Orden	:	Haemosporida
Familia	:	Plasmodiidae
Género	:	Plasmodium

Especie: existen 175 especies de plasmodium Las que causan malaria son cuatro:

Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae.

ESTRUCTURA DEL PARÁSITO:

ESTADIO	ESPOROZOITO	MEROZOITO	TROFOZOARIO	ESQUIZONTE	GAMETOCITO
TAMAÑO	0.5μ	1 -3 μ			9 -10 μ
CARACTERÍSTICAS	Forma infectante	Forma intracelular	Estadio diagnóstico	Estadio celular multinucleado	Forma reproductora

EL VECTOR

TAXONOMIA DEL ANOPHELES

REINO	ANIMAL
PHYLLUM	ARTRÓPODOS
SUBPHYLLUM	MANDIBULATA
CLASE	INSECTOS
ORDEN	DIPTEROS
SUBORDEN	NEMATOCERA
FAMILIA	CULICIDAE
GENERO	ANOPHELES

ESPECIE Hay 400 especies de anopheles. De ellas cuarenta transmiten el plasmodium a la persona. En el Perú se han identificado: **En la Costa:** An pseudopunctipennis, An. Albinmanus, An calderoni. En los **valles interandinos:** An pseudopunctipennis. **En la selva:** An dunhami, An. Pseudopunctipennis, An. nuneztovari, An rangeli, An oswaldoi, An benarrochi, An darlingi, An evansae,

BIOLOGÍA DEL VECTOR

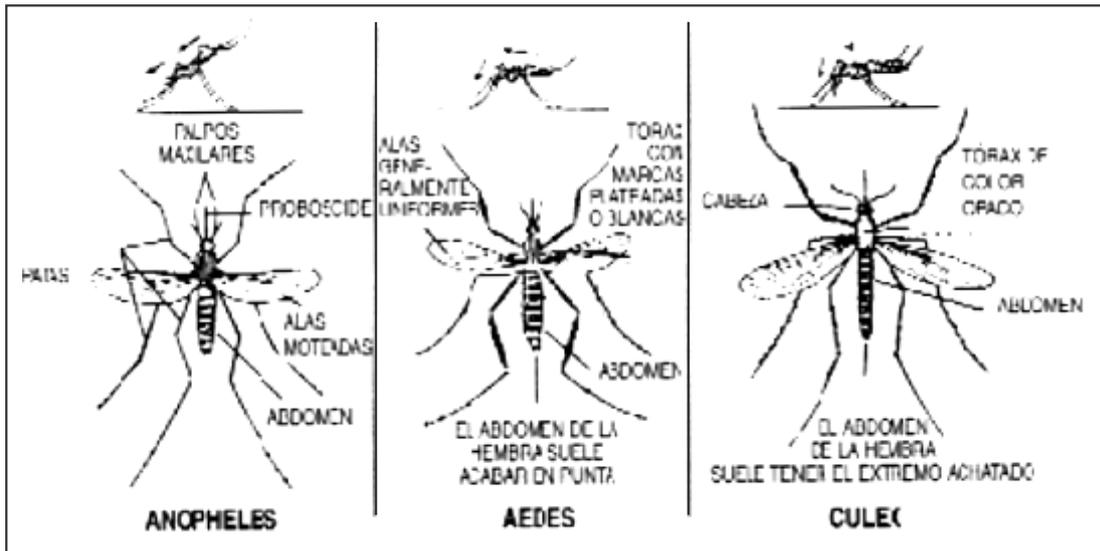
Hay que tener en cuenta que solo es transmisor cuando es adulto y sólo en el caso de las hembras, en la que el mosquito actúa de vector de la malaria.

Todos los artrópodos atraviesan en su desarrollo el ciclo biológico clásico, en cuatro fases: huevo, larva, pupa y adulto.

Las primeras tres etapas transcurren en medio acuático y se prolongan entre 5 y 14 días, según la especie y los factores ambientales como la temperatura. Las hembras adultas pueden vivir hasta un mes. Normalmente, no pasan las dos semanas de vida.

Aspecto del adulto

- 3,5-5 mm. de longitud, cuerpo cubierto de escamas.
- 2 antenas.
- 2 alas.
- 3 pares de patas.
- Probóscide o trompa que utiliza para picar y succionar sangre.



Los **Anopheles** se pueden distinguir de otros géneros a través de sus palpos, o si se observa, se puede distinguir la presencia de escamas sobre las alas.

Aunque sin duda, la mejor forma de diferenciarlo es observando su **postura en reposo**, ya que disponen su abdomen de forma empujada, en contraposición con el abdomen paralelo a la superficie de reposo que se observa en otros géneros.

Los mosquitos adultos suelen aparearse a los pocos días de eclosionar de la pupa.

En la mayoría de especies, los machos se unen formando enjambres, generalmente hacia el atardecer, y las hembras vuelan hasta éstos para copular con uno o más machos.

Hábitat y comportamiento

Lugares de reproducción:

El principal hábitat para la reproducción de los mosquitos es el agua.

- *Anopheles* se reproduce tanto en agua limpia como contaminada, particularmente en pantanos, depresiones llenas de agua, huellas de ganado vacuno en caminos lluviosos, tanques elevados, estanques y charcas; también se reproduce en cisternas, vasijas y otros recipientes.
- *Aedes* se reproduce en cualquier lugar donde haya agua limpia o casi limpia, con nula o escasa materia orgánica. Por ejemplo, recipientes domésticos para guardar agua, floreros, agujeros de los árboles, canaletas de los techos, llantas viejas y recipientes desechados.
- *Culex* se reproduce en agua contaminada, por ejemplo, en desagües, pozos negros, letrinas de pozo, y algunas veces en el agua de lluvia acumulada en recipientes desechados y en las cunetas.

Lugares de descanso:

Lugares oscuros, fríos, húmedos.

Dentro de las casas: ropa y accesorios colgados, los espacios debajo de los muebles, las paredes, el cielo raso, etc.

En los alrededores de la casa: matas de vegetación, agujeros en los árboles, tuberías de desagüe, etc.



Importancia para la salud pública

- La hembra pica y succiona sangre.
- La picadura de mosquito causa prurito, y puede transmitir enfermedades.
- Anopheles. 40 especies transmiten paludismo a los humanos.
- Aedes Aegypti transmite enfermedades víricas, como la fiebre amarilla, el dengue y la encefalitis vírica.
- Culex quinquefasciatus transmite la encefalitis de San Luis.
- Diversas especies transmiten la filariasis, enfermedad que puede desembocar en elefantiasis.

CICLO DE VIDA

El ciclo de vida del mosquito tiene 4 estadios: huevo, larva, pupa y adulto.

Anopheles

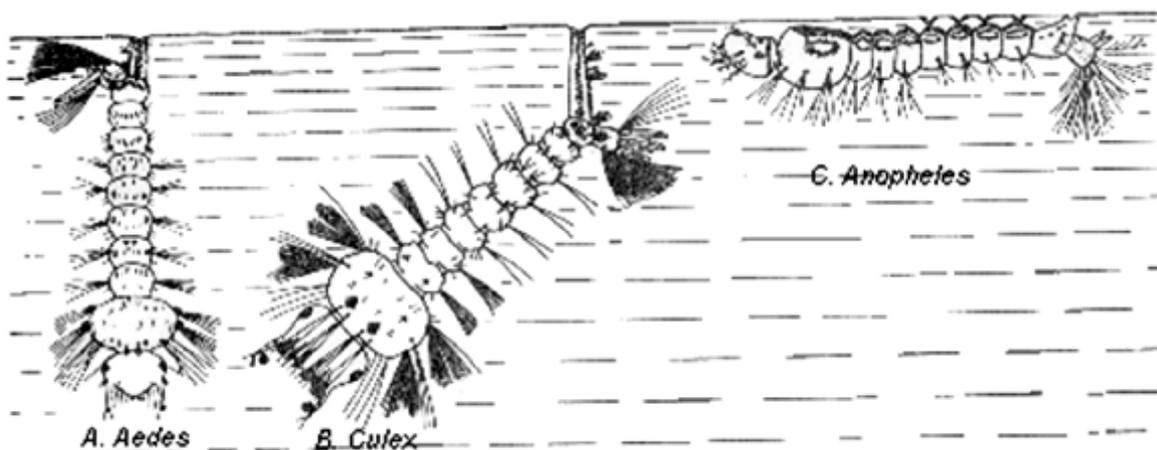
- La hembra deposita los huevos, que tienen flotadores.
- Las larvas descansan paralelamente a la superficie del agua y sólo tienen un tubo respiratorio rudimentario.
- El ciclo de vida puede completarse en 9-14 días en condiciones favorables.

Aedes

- La hembra deposita los huevos de uno en uno; no tienen flotadores.
- Las larvas descansan formando un ángulo con la superficie del agua y tienen un tubo respiratorio corto y grueso.
- El ciclo de vida puede completarse en 11 días en condiciones favorables.

Culex

- La hembra deposita los huevos en balsas en forma de bote, sin flotadores.
- Las larvas descansan formando un ángulo con la superficie del agua y tienen un tubo respiratorio largo y delgado.
- El ciclo de vida puede completarse en 9-13 días en condiciones favorables.



Posiciones que adoptan las larvas al respirar en la superficie del agua.



EL HUÉSPED

La susceptibilidad del huésped es universal. Salvo en algunas personas con rasgos genéticos específicos. En comunidades con alta endemicidad, donde la exposición a los anopheles infectantes es continua durante muchos años, los adultos muestran tolerancia o resistencia a la enfermedad clínica. La mayoría de poblaciones autóctonas de África muestran una resistencia natural a la infección por *P. vivax* (revisar pág. 19) que se relaciona con la ausencia del factor Duffy en los eritrocitos.

Las personas con el rasgo drepanocítico² (heterocigóticos) muestran una parasitemia relativamente leve cuando se infectan con *P. falciparum* y, por consiguiente, tienen cierta protección contra las formas graves. En cambio los individuos homocigóticos que padecen drepanocitosis tienen mayor riesgo de sufrir cuadros graves de paludismo por *P. malariae*

Las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo más elevado de padecer paludismo sintomático por *P. falciparum* y sus manifestaciones graves.

ETIOPATOGENESIS DE LA MALARIA

P. vivax y *P. ovale* tienen predilección por hematíes jóvenes, *P. malariae* sólo por los maduros y *P. falciparum* por los hematíes de todas las edades, lo que explica el alto grado de parasitación que alcanza este último durante la infección.

El merozoíto deja alteraciones morfológicas visibles al microscopio electrónico en forma de gránulos densos y que se denominan *knobs* o nudos en la membrana del hematíe. Están repletos de antígenos parasitarios, como HRP1, HRP2, rosetinas, PfEMP-1 y serán el punto de anclaje del hematíe parasitado a los receptores del endotelio vascular en un fenómeno complejo de citoadherencia y secuestro que es patrimonio exclusivo de *P. falciparum*. Los receptores más importantes y más abundantes del endotelio cerebral para plasmodium son: CD36, molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), molécula de adhesión vascular (VCAM-1), trombospondina (TSP) y molécula de adhesión endotelial (ELAM-1).

Las plaquetas expresan en su superficie una integrina (LFA-1) que se funde con el endotelio, expresándola en su superficie, lo que aumenta la citoadherencia endotelial. Las citocinas producidas por los macrófagos estimulados, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), activan los receptores endoteliales aumentando la citoadherencia, producen daño endotelial directo y estimulan la producción de óxido nítrico (NO). Hay una correlación evidente entre los niveles séricos de TNF (> 200 pg/ml) y la mortalidad, por lo que se podría considerar que el paludismo es una enfermedad mediada por toxinas, similar a la del shock séptico.

La formación de rosetas es otro factor patogénico añadido: un hematíe parasitado y adherido se agrega a otros 10 hematíes no parasitados mediante rosetinas y otros ligandos, lo que aumenta el bloqueo de la microcirculación. En ocasiones existe una disociación entre el grado de parasitación y la gravedad, tanto en no inmunes como en semiinmunes, lo que sugiere la existencia de otros factores patogénicos. Hoy día se aboga por diferencias de virulencia entre distintas cepas de la misma especie.

ACTIVIDAD DE REFORZAMIENTO

MENCIONE LAS ENFERMEDADES CON LAS CUALES PUEDE SER CONFUNDIDA LA MALARIA VIVAX Y LAMALARIA FALCIPARUM (Diagnóstico diferencial)	
MALARIA VIVAX	MALARIA FALCIPARUM
Ejemplo: ITU	Ejemplo: colecistitis

² La drepanocitosis se caracteriza por una alteración morfológica de los glóbulos rojos, que pierden su forma de "dona" característica y adquieren un aspecto semilunar. Estas células anormales pierden su plasticidad, por lo que pueden obstruir los vasos sanguíneos pequeños y reducir el flujo de la sangre. La supervivencia de los glóbulos rojos está disminuida, con la consiguiente anemia (anemia drepanocítica o de células falciformes). La disminución de la oxigenación de los tejidos y la obstrucción de los vasos sanguíneos puede producir crisis dolorosas, infecciones bacterianas graves y necrosis. El 5% de la población mundial la padece.



Breve presentación de la situación actual de vacunas contra Malaria

Debido a que el ciclo de vida del plasmodium se presente tanto en el huésped invertebrado como en el vertebrado, el desarrollo de la vacuna ha resultado complejo debido a que durante su ciclo de vida el parásito se ubica en distintos tejidos del huésped y presenta diversos patrones de expresión antigénica. Además la respuesta inmune necesita dirigirse apropiadamente contra antígenos relevantes, tener una magnitud suficiente, presentarse en el momento y localización adecuada, ser efectiva por largos periodos de tiempo después del proceso de vacunación y ser efectiva contra múltiples cepas de malaria.

El primer trabajo publicado en este tema data de 1967, cuando Ruth Nussenzweig y colaboradores, informaron que habían inmunizado con esporozoitos de *Plasmodium bergi* irradiados, a roedores.

Desde entonces mucha agua ha corrido bajo el puente y no hay perspectivas de una vacuna para el mercado. Los investigadores trabajan elaborando vacunas contra estructuras proteicas del plasmodium en cada una de sus tres fases o estadios: estadio en el mosquito; dos estadios en la persona: esquizogonia preeritrocítica o extraeritrocítica y estadio de esquizogonia intraeritrocítica.

VACUNAS DIRIGIDAS CONTRA LA FASE PREERITROCÍTICA

Estas vacunas están diseñadas para reducir la frecuencia y la gravedad de la sintomatología clínica. También buscan evitar que el plasmodium entre o madure en los hepatocitos de la persona infectada. Estas vacunas podrían inducir una respuesta inmune que probablemente evitaría la infección o atacaría las células del hígado si la infección ya ocurrió.

VACUNAS BOQUEADORAS DE LA TRANSMISIÓN

Esas vacunas están diseñadas para bloquear la transmisión de la enfermedad, interrumpiendo el ciclo de vida del parásito por estimulación de anticuerpos que evitan que el parásito madure en el mosquito anopheles, después que este consuma la sangre de una persona vacunada. Estas vacunas no evitarían que una persona desarrolle la malaria y por lo tanto los síntomas no disminuirían. Además no confieren directamente protección a la persona vacunada y, para recibir los beneficios esperados se debería vacunar masivamente a toda la comunidad durante un prolongado periodo de tiempo.

VACUNAS ERITROCÍTICAS

Estas vacunas actúan en el estadio sanguíneo, no bloqueando la infección, sino disminuyendo el número de parásitos en sangre y, a su vez, reduciendo la severidad de la enfermedad.

PEPTIDOS COMO CANDIDATOS A VACUNAS DE MALARIA

Debido al tiempo transcurrido, se ha aceptado la imposibilidad de crear una vacuna dirigida contra un solo antígeno y que sea efectiva para minimizar el cuadro clínico y la transmisión. La opción es combinar varios antígenos provenientes de los diferentes estadios del parásito, en una



vacuna gradual y conformada por múltiples componentes. Las tecnologías de fabricación incluyen la aplicación de proteínas recombinantes, péptidos sintéticos vacunas de ADN entre otros con la ayuda de la ingeniería genética.

Las vacunas actualmente desarrolladas se han concentrado en vacunas sintéticas basadas en subunidades con múltiples componentes, multiestadios porque se obtiene una apropiada respuesta inmune antimalárica dependiente en asegurar que varios péptidos en común ataquen diferentes blancos parasitarios en combinación con la mejora de los sistemas de entrega.

En esta línea de trabajo, el laboratorio GlaxoSmithKline Biologicals, con el apoyo institucional del Ministerio de Sanidad de Mozambique, y la ayuda financiera de la fundación Bill y Melinda Gates, vienen trabajando una vacuna, bautizada como 'RTS,S/AS02A'. Las investigaciones y los ensayos clínicos de esta vacuna actualmente están en fase II y se estima con optimismo que La vacuna contra la malaria podrá aplicarse de forma eficaz a escala mundial dentro de cinco o seis años.

Los resultados preliminares de este estudio fase II que se viene realizando en niños de 1 a 4 años en Mozambique (África) demostraron que la vacuna es eficaz en reducir los episodios clínicos de malaria por *plasmodium falciparum* en un 30% y en un 58% para las formas más graves de esta enfermedad.

Estos ensayos se ampliarán a menores de un año de edad en el mismo País.

La vacuna será muy útil para luchar contra la malaria, pero por sí sola no servirá para controlar o erradicar la enfermedad, sino que serán necesarias otras medidas de control vectorial, como mosquiteras impregnadas en insecticida, y el desarrollo de servicios sanitarios adecuados y de fármacos para la población de riesgo.



Malaria: Historia natural de la enfermedad Manifestaciones clínicas

PERÍODO DE TRANSMISIBILIDAD: Los seres humanos pueden infectar a los mosquitos durante todo el tiempo que alberguen gametocitos infectantes en la sangre. Esto varía según la especie infectante y la eficacia del tratamiento. Los pacientes no tratados o insuficientemente tratados pueden ser fuente de infección para los mosquitos durante varios años en el paludismo por *P. malariae*. Hasta cinco años en el caso de *P. vivax* y por lo regular no más de un año para *P. falciparum*.

El mosquito se mantiene infectante durante toda su vida. La infección por transfusión puede producirse mientras se mantengan formas asexuadas en la sangre (en el caso de *P. malariae* hasta más de 40 años). La sangre almacenada puede ser infectante durante un mes como mínimo.

PERÍODO DE INCUBACIÓN: El lapso entre la picadura del mosquito infectante y la aparición de los síntomas clínicos es de 9 a 14 días para *P. falciparum*; de 12 a 18 días para *P. vivax*; y de 18 a 40 días para *P. malariae*.

Algunas cepas de *P. vivax*, principalmente de zonas alejadas del trópico, pueden tener un periodo de incubación de 8 a 10 meses o más largo. Cuando la infección se debe a una transfusión de sangre, los periodos de incubación dependen del número de parásitos inoculados y suelen ser breves, pero pueden llegar hasta dos meses. La supresión supóptima con medicamentos (como sucede en el tratamiento profiláctico) ocasiona periodos de incubación prolongados.

Es una enfermedad parasitaria que involucra fiebres altas, escalofríos, síntomas seudogripales y anemia.

La mayoría de los síntomas son causados por:

- La liberación de merozoítos en el torrente sanguíneo.
- Anemia resultante de la destrucción de glóbulos rojos.
- Grandes cantidades de hemoglobina libre liberada en la circulación luego de la ruptura de los glóbulos rojos.

La malaria también se puede transmitir de la madre al feto (de manera congénita) y por transfusiones sanguíneas. Los mosquitos en zonas de clima templado pueden portar la malaria, pero el parásito desaparece durante el invierno.

Para efectos de vigilancia sanitaria de esta enfermedad, se han construido definiciones operacionales cuya sensibilidad permite garantizar que la mayoría de personas enfermas de paludismo cumplirán con las condiciones de estas definiciones. Estas son:

DEFINICIONES OPERACIONALES Y EPIDEMIOLOGICAS

1. **FEBRIL.-** Se considera febril a toda persona con fiebre (temperatura oral y/o axilar mayor de 37.5 °C) en algún momento durante los últimos 15 días, que procede o reside en áreas de riesgo de transmisión de malaria (presencia de *Anopheles* sp).



2. **CASO CONFIRMADO DE MALARIA.-** Es toda persona con hallazgo de *Plasmodium* (*P. vivax*, o *P. falciparum*, o *P. Malariae*, o *P. ovale*), en un examen de Gota Gruesa, frotis ó por algún otro método diagnóstico de laboratorio (inmuncromatográfico, PCR).
3. **CASO PROBABLE.-** Todo febril que presenta cuadro clínico de fiebre, escalofríos, cefalea y malestar general con antecedente de exposición, procedencia o residencia en áreas endémicas de transmisión de malaria en quien se decide iniciar tratamiento antimalárico, sin confirmación diagnóstica (gota gruesa o algún otro resultado negativo).
4. **COLATERAL.-** Se define como colateral a todas las personas que pernoctan en una misma vivienda y comparten el mismo riesgo de transmisión de malaria con la persona enferma con malaria (caso). Dichas personas pueden pertenecer o no a un núcleo familiar, social u ocupacional.
5. **CASO AUTÓCTONO DE MALARIA.-** Es todo caso de malaria en el cual se demuestra que la infección ocurrió dentro del espacio geográfico-poblacional correspondiente al Establecimiento de Salud, distrito y/o localidad que notifica el caso.

Esta categoría adquiere mayor relevancia en situaciones:

- Cuando se detecta casos autóctonos de malaria en áreas con riesgo de transmisión pero que no reportan casos.
 - Cuando se detecta un incremento inusual de casos.
6. **CASO IMPORTADO DE MALARIA.-** Es todo caso de malaria en el cual se demuestra que la infección ocurrió en un espacio geográfico-poblacional diferente al del Establecimiento de Salud, distrito y/o localidad que notifica el caso.

Esta categoría de notificación epidemiológica adquiere mayor relevancia en situaciones:

- Cuando se detectan casos de malaria en áreas sin infestación anophelinica, sin notificación de casos, por el riesgo de infestación vectorial y diseminación de la enfermedad.
 - Cuando se detectan casos de malaria en áreas sin riesgo de transmisión, por el riesgo de notificación de una nueva área de brote.
7. **MALARIA GRAVE (MG).-** Producida generalmente por *Plasmodium falciparum*. El cuadro clínico se asocia a obnubilación, estupor, debilidad extrema, convulsiones, vómito, ictericia y diarrea.

CASO DE MALARIA GRAVE.- Todo caso confirmado de malaria que presenta uno ó más de los siguientes signos de alarma:

- Deterioro del estado de conciencia,
- anemia severa,
- parasitemia elevada,
- signos de insuficiencia aislada o asociada DE TIPO:
 - renal : oliguria, anuria
 - cardiovascular : sangrado, petequias
 - hepática : Ictericia
 - pulmonar : dificultad respiratoria

Su manejo requiere de hospitalización y tratamiento especializado.



Caso probable de malaria grave: paciente con antecedente de fiebre, residente o procedente de áreas endémicas de malaria, con por lo menos uno de los criterios de gravedad definidos en “caso de malaria grave”.

Caso confirmado de malaria grave por *P falciparum*: es todo paciente con por lo menos uno de los criterios que figuran en “caso de malaria grave” y demostración parasitológica de formas asexuadas de *P falciparum* a la lámina de gota gruesa u otro método diagnóstico.

8. RECIDIVA.- Se considera como recidiva a la persistencia o aparición de síntomas clínicos de malaria y/o hallazgos parasitológicos en un paciente, por falla terapéutica al tratamiento, luego de 30 días de habersele administrado tratamiento completo y supervisado. Estos pacientes, se registrarán como reingreso al servicio para retratamiento antimalárico, no se notificarán como casos nuevos en la vigilancia epidemiológica y el informe operacional mensual.

9. REINFECCION.- Se considera como reinfección a la presencia de síntomas clínicos y/o hallazgos parasitológicos de infección por malaria en un individuo después de los 30 ó más días de haber culminado el tratamiento antimalárico y de haber obtenido categoría de egreso como curado en el estudio de cohorte de tratamiento. Estos pacientes se notificarán como casos nuevos en la vigilancia epidemiológica y en el informe operacional mensual.

LINEAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA

Están indicados esquemas terapéuticos por vía oral sobre la base de Cloroquina - Primaquina para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* y *P. Malariae*, y, tres esquemas electivos, según nivel de respuesta para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no Complicada. Estos esquemas son:

1. Sulfadoxina/Pirimetamina + Artesunato;
2. Mefloquina + Artesunato, y,
3. Quinina + Clindamicina + Primaquina.

I.- TRATAMIENTO DE MALARIA POR PLASMODIUM VIVAX

Se administra 2 medicamentos, Cloroquina y Primaquina, por 07 días. La Cloroquina se presenta en tabletas de 250 mg. de sal que contiene 150 mg. de sustancia base (cloroquina base); la cantidad en miligramos de sustancia base es la que guía la dosis de Cloroquina. La Primaquina se presenta en tabletas de 15, 7.5 y 5 miligramos.

Tratamiento de malaria por *P. vivax* para ADULTOS: (ver Cuadro N° 1)

La Cloroquina se administra de la siguiente manera: El primer y segundo día, en una sola dosis, a razón de 10 mg/kg./día, 4 tabletas, por vez, y el tercer día, a razón de 5mg/kg/día, 2 tabletas, haciendo un total de 10 tabletas de Cloroquina por tratamiento.

La Primaquina se administra a dosis de 0.5 mg/kg./día, dos tabletas de 15 mg. por día, durante 7 días. En total 14 tabletas de Primaquina de 15 mg. (o su equivalente en presentación de 7.5 ó 5 mg.)



MALARIA

Cuadro N° 1.- TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. Vivax* EN ADULTOS

MEDICAMENTO	N° DIAS	DIAS						
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
CLOROQUINA Tab. x 250 mg. (150 mg. base)	3	4 Tab.	4 Tab.	2 Tab.				
		10mg/kg/día	10mg/kg/día	5mg/kg/día				
PRIMAQUINA Tab. x 15 mg. ó 7.5 mg.	7	2 Tab. 0.5mg/kg/día	2 Tab. 0.5mg/kg/día	2 Tab. 0.5mg/kg/d				

Nota: A gestantes no se administra Primaquina

Tratamiento de malaria por *P. vivax* para NIÑOS: (ver Cuadro N° 2)

La Cloroquina se administra de la siguiente manera: El primer día una dosis de 10 miligramos de sustancia base por cada Kilo de peso del niño (mg. base/Kg.), el segundo día en una dosis de 10 mg. base/Kg. de peso y el tercer día en una dosis de 5 mg. base/Kg. de peso.

La Primaquina se administra a una dosis de 0.50 mg./Kg. de peso por Kilo por día, durante 7 días. No administrar primaquina a menores de 6 meses.

Cuadro N° 2.- TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. Vivax* EN NIÑOS

MEDICAMENTO	N° DIAS	DIAS						
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
CLOROQUINA Mg base/kg.	3	10 mg base/Kg.	10 mg base/Kg.	5 mg base/Kg.				
		g.	g.	g.				
PRIMAQUINA mg/kg.	7	0.50 mg /Kg	0.50 mg /Kg	0.50 mg /Kg	0.50 mg /Kg	0.50 mg /Kg	0.50 mg /Kg	0.50 mg /Kg.

Nota: No administrar primaquina a menores de 6 meses.



MALARIA

Tratamiento de malaria por *P. vivax* para gestantes: (ver cuadro N° 03)

Las gestantes no deben recibir Primaquina, por el riesgo de producir hemólisis y metahemoglobinemia en el feto, sólo se les administrará Cloroquina, en la forma descrita para un adulto, a razón de 10mg/kg de peso/ día (10 Tabletas en total). Luego se administra semanalmente una dosis de Cloroquina de 2 tabletas ó 5 mg base/Kg. de peso hasta la semana del parto. Después del parto, se les administrará 2 tabletas de Primaquina de 15 mg. durante 07 días.

Cuadro N° 03.- TRATAMIENTO DE MALARIA por *P.vivax* EN GESTANTES

MEDICAMENTO	PERIODO DESDE LA APARICION DE LA ENFERMEDAD HASTA EL PARTO																PERIODO POST-PARTO													
	MES DE INICIO DEL TRATAMIENTO							X ^{aa} MES				X ^{aa} MES				... 9 ^{ava} MES					1er. MES POST-PARTO									
	SEMANA 1							SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	DIAS						
	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7
LOROQUINA A Tabletas x 250 mg. (50 mg. base)	4	4	2					2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2							
RIMAQUINA Tabletas X 15 mg.																								2	2	2	2	2	2	2

II. TRATAMIENTO DE MALARIA POR *PLASMODIUM. MALARIAE*

Se administran 2 medicamentos, Cloroquina y Primaquina, en un esquema de 3 días.

Tratamiento de malaria por *P. Malariae* en ADULTOS: (ver Cuadro N°04)

La Cloroquina se administra de la siguiente manera: El primer día, en una sola dosis 4 tabletas (10mg/kg/día), el segundo día 4 tabletas (10mg/kg/día), y, el tercer día 2 tabletas (5mg/kg/día). En total 10 tabletas de Cloroquina.

La Primaquina se administra el tercer día en una sola dosis de 3 tabletas de 15 mg, a razón de 0.75 mg/kg de peso.

Cuadro N° 04.- TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. Malariae* EN ADULTOS

MEDICAMENTO	N° DIAS	DIAS		
		1°	2°	3°
CLOROQUINA Tab. x 250 mg. (150 mg. base)	3	4 Tab. 10mg/kg/día	4 Tab. 10mg/kg/día	2 Tab. 5mg/kg/día
PRIMAQUINA Tab. x 15 mg.	1			3 Tab. 0.75mg/kg/día

Nota: A gestantes no se administra Primaquina.



MALARIA

Tratamiento de malaria por *P. Malariae* en NIÑOS: (ver Cuadro N° 05)

La Cloroquina se administra de la siguiente manera: El primer día se administra una dosis de 10 miligramos de sustancia base por Kilo de peso del paciente (mg base/kg.), el segundo día una dosis de 10 mg base/kg. de peso y el tercer día en una dosis de 5 mg base/Kg. de peso.

La Primaquina se administra el tercer día en una sola dosis de 0.75 mg/kg. de peso.

Cuadro N° 05.- TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. Malariae* EN NIÑOS

MEDICAMENTO	N° DIAS	DIAS		
		1°	2°	3°
CLOROQUINA mg. base/kg.	3	10 mg. base/Kg.	10 mg. base/Kg.	5 mg. base/Kg.
PRIMAQUINA mg./kg.	1			0.75 mg/kg.

Nota: A niños menores de 6 meses, no se administra Primaquina.

Para gestantes: Las gestantes no deben recibir Primaquina, el tratamiento con Cloroquina es suficiente.

III. TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

De acuerdo a la Política Nacional de Medicamentos para la Prevención y Control de la Malaria en el Perú, la resistencia comprobada de *P. falciparum* a algunos fármacos y las iniciativas antimaláricas acogidas de parte de la OMS., el Perú adopta **Terapia de Combinación** para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum*. Estos esquemas consideran el uso combinado a dosis fijas **de dos o más drogas antimaláricas**.

El uso de terapia de combinación en el tratamiento de la malaria, especialmente malaria *falciparum*, ayuda a prevenir o retardan la aparición de resistencia a las drogas (esencial en la lucha contra la malaria) así mismo, la terapia de combinación ha demostrado ser segura, con buena tolerancia y efectividad.

TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. falciparum* Costa Norte del Perú

Se administran 2 medicamentos, el primero es una combinación fija de Sulfadoxina-Pirimetamina y el segundo Artesunato (derivado de la Artemisinina). El esquema se administra en tres días; el medicamento combinado se presenta en tabletas de 500 mg. de Sulfadoxina más 25 mg. de Pirimetamina y el Artesunato en tabletas de 50 mg.

Tratamiento de malaria por *P. Falciparum* en la Costa Norte Para adultos: (ver Cuadro N° 06)

El 1^{er} día de tratamiento se administran tres tabletas del medicamento combinado Sulfadoxina-Pirimetamina, (Sufadoxina, a razón de 25mg/kg/día y Pirimetamina a razón de 1.25 mg/kg./día), y cinco tabletas de Artesunato de 50 mgs. (Artesunato a razón de 04 mg/kg/día), continuar el día 2^{do}. Y el 3^{er} con cinco tabletas de Artesunato por 50 mgs. (05 tabletas por día), a razón de 4mg/kg/día.



MALARIA

Cuadro N° 06.- TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. Falciparum* (Costa Norte) ADULTOS

MEDICAMENTO	N° DIAS	DIA		
		1°	2°	3°
SULFADOXINA 500 mg. + PIRIMETAMINA 25 mg. (Tableta)	1	3 Tab. S(25mg/kg /día) P(1.25mg/kg/d)		
ARTESUNATO 50 mg. (Tableta)	3	5 Tab. 4mg/kg/día	5 Tab. 4mg/kg /día	5 Tab. 4mg/kg/día

Nota: Se ha excluido de este esquema de tratamiento la primaquina, considerando, que los derivados de la artemisinina (Artesunato) interfieren significativamente sobre el desarrollo de los gametocitos (efecto sobre la gametocitogénesis).

Tratamiento de malaria por *P. Falciparum* en la Costa Norte Para niños: (ver Cuadro N° 07)

El 1^{er}. día de tratamiento se administra el medicamento combinado en una dosis de 25 mg/Kg. de peso de Sulfadoxina más 1.25 mg/Kg. de peso de Pirimetamina, Artesunato a dosis de 4 mgs/kg, continuar durante el 2^{do}. y el 3^{er}. día artesunato a razón de 4 mg/kg. de peso por día; se administran dosis únicas día.

Cuadro N° 07.- TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. Falciparum* EN LA COSTA NORTE NIÑOS:

MEDICAMENTO	N° DIAS	DIA		
		1°	2°	3°
SULFADOXINA 500 mg. + PIRIMETAMINA 25 mg. (mg. de Sulfadoxina + mg. de Pirimetamina / kg.	1	25 + 1.25 mg/kg.		
ARTESUNATO 50 mg. mg./kg.	3	4 mg./kg./día	4 mg/kg/día	4 mg/kg/día

Nota: No se administrará Sulfadoxina – Pirimetamina en gestantes y niños menores de 6 meses.

Tratamiento para gestantes y niños menores de 6 meses:

Las gestantes, niños menores de 6 meses y personas con alergia a sulfas no deben recibir el medicamento combinado Sulfadoxina más Pirimetamina, deberán recibir tratamiento estrictamente supervisado según especificaciones del Cuadro 9 y 10 (*Tratamiento de Malaria falciparum resistente a Mefloquina+Artesunato*)



MALARIA

TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. falciparum* RESISTENTE A SULFADOXINA - PIRIMETAMINA: (Ver Cuadro N° 08)

Esquema indicado ante la falta de respuesta a la sulfadoxina + pirimetamina (Costa Norte), en el que se administran 2 medicamentos: Artesunato y Mefloquina en un esquema de 3 días. El Artesunato se presenta en tabletas de 50 miligramos base y la Mefloquina en tabletas de 250 miligramos base.

Para Adultos y Niños la dosis diaria de Artesunato será de 4 mg. /Kg. de peso/día, durante 3 días. La Mefloquina se administrará a razón de 12.5 mg. /Kg. de peso/día, en el 2do. y 3er. día de iniciado el tratamiento. Estos dos fármacos, se administrarán en una sola toma cada día.

Este esquema de terapia combinada, requiere para adultos en total un promedio de 06 tabletas de Mefloquina de 250 mg. y 03 tabletas de Artesunato de 250 mg. (o su equivalente según presentación).

Cuadro N° 8.- TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA POR *P. Falciparum* En la AMAZONIA y RESISTENTE A SULFADOXINA – PIRIMETAMINA (Costa Norte) ADULTOS:

MEDICAMENTO	VIA	N° DIAS	DIAS		
			1°	2°	3°
ARTESUNATO Tab. x 250 mg. Base	ORAL	3	1 Tab. 4 mg/kg/día	1 Tab. 4 mg/kg/día	1 Tab. 4 mg/kg/día
MEFLOQUINA Tab. x 250 mg. Base	ORAL	2		3Tab. 12.5mg/kg/día	3 Tab. 12.5mg/kg/día

TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA POR *P. Falciparum* En la AMAZONIA y RESISTENTE A SULFADOXINA – PIRIMETAMINA (Costa Norte) NIÑOS:

MEDICAMENTO	VIA	N° DIAS	DIAS		
			1°	2°	3°
ARTESUNATO Mg. base/kg.	ORAL	3	4 mg./Kg./día	4 mg./Kg./día	4 mg./Kg./día
MEFLOQUINA Mg. base/kg.	ORAL	2		12.5 mg./Kg./día	12.5 mg./Kg./día

Nota: No se administrará este esquema de tratamiento a gestantes y menores de 6 meses.

No se recomienda el uso de Artesunato y Mefloquina en las gestantes (durante el 1^{er}. Trimestre del embarazo) y en niños menores de 06 meses, en estos casos se utilizará electivamente el esquema de Quinina - Clindamicina por vía oral.



MALARIA

TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. falciparum* área AMAZONICA ARTESUNATO – MEFLOQUINA

Esquema establecido para el tratamiento de malaria por *P. Falciparum*, resistente a Artesunato + Mefloquina, e indicado para adultos, gestantes y niños, en el que se administran 3 medicamentos, Quinina, Clindamicina y Primaquina con una duración de 7 días.

La Quinina se presenta en tabletas de 300 miligramos, la Clindamicina en cápsulas de 300 miligramos y la Primaquina en tabletas de 15 mg., 7.5mg., y 5mg.

Tratamiento de malaria por *P. Falciparum* resistente a Mefloquina + Artesunato para Adultos (Ver Cuadro N° 09).

La Quinina se administra a razón de 6 tabletas por día (30mg/kg/día), dividido en 3 dosis de 2 tabletas cada una (10mg/kg/dosis), durante 7 días; en total se administran 42 tabletas de Quinina. La Clindamicina se administra a razón de 4 cápsulas por día (20mg/kg/día), dividido en 2 dosis de 2 cápsulas cada una (10mg/kg/dosis), durante 5 días (a partir del tercer al sétimo día de tratamiento); en total se administran 20 Cápsulas de Clindamicina. La Primaquina se administra solo el tercer día, 03 tabletas de 15mg (45mg), a razón 0.75 mg/kg., en una sola toma.

Cuadro N° 09 TRATAMIENTO DE MALARIA POR *P. falciparum* RESISTENTE A ARTESUNATO – MEFLOQUINA ADULTOS

HORARIO	MEDICAMENTO	N° DIAS	DIAS						
			1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
MAÑANA	QUININA Tab. x 300 mg	7	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg
	CLINDAMICINA Tab. x 300 mg	5			2Tab.	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg
	PRIMAQUINA Tab. x 15 mg	1			3 Tab. 0.75 mg/k				
TARDE	QUININA Tab. x 300 mg.	7	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg
NOCHE	QUININA Tab. x 300 mg	7	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg
	CLINDAMICINA Tab. x 300 mg	5			2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg	2 Tab. 10mg /kg

Nota: No se administrará Primaquina a gestantes.



ELECCIÓN DE ESQUEMAS Y LINEAS TERAPEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA POR *P. falciparum* EN AREAS DE FARMACORESISTENCIA

El esquema farmacológico para el tratamiento antimalárico individual se decidirá sobre la base de criterios laboratoriales, relacionados a la especie de *Plasmodium* presente en el diagnóstico, criterios clínicos relacionados al estado del paciente (cuadro clínico no complicado o complicado), antecedentes y criterios epidemiológicos de resistencia al tratamiento antimalárico y disponibilidad de fármacos.

En vista del desarrollo y presencia actual de resistencia a los esquemas farmacológicos para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*, se establecen líneas de tratamiento antimalárico según el tipo de fármaco-resistencia identificada.

ÁREAS ENDÉMICAS DE MALARIA POR *P. falciparum* CON RESISTENCIA A CLOROQUINA

Esta área geográfico-poblacional corresponde a la Región de la Costa Norte incluyendo los departamentos de Tumbes, Piura, Lambayeque, La Libertad y Ancash. Las líneas de tratamiento a ser utilizadas electiva y secuencialmente en esta área del país son:

- 1ra. Línea: Esquema Sulfadoxina - Pirimetamina + Artesunato.
- 2da. Línea: Esquema Mefloquina + Artesunato.
- 3ra. Línea: Esquema Quinina + Clindamicina + Primaquina.

ÁREAS ENDÉMICAS DE MALARIA POR *P. FALCIPARUM* CON RESISTENCIA A SULFADOXINA-PIRIMETAMINA

Estas áreas geográfico-poblacionales corresponden a la Macro Región Amazónica donde se ha demostrado resistencia a Cloroquina y Sulfadoxina - Pirimetamina; incluye los departamentos de Cajamarca, Amazonas, Loreto, San Martín y Ucayali. Las líneas de tratamiento a ser utilizadas electivamente en la Macro Región Amazónica son:

- 1ra. Línea: Mefloquina + Artesunato.
- 2da. Línea: Quinina + Clindamicina + Primaquina.

IV. MALARIA GRAVE

La infección por *P. vivax* y *P. falciparum* puede ocasionar, indistintamente en los individuos afectados, un cuadro clínico muy severo denominado **Malaria Grave (MG)**, caracterizada por un deterioro del nivel de conciencia, anemia severa, parasitemia elevada, signos de insuficiencia aislada o asociada de tipo renal, cardiovascular, hepática y pulmonar. Su manejo obligatoriamente requiere de hospitalización y atención médica especializada.

Este cuadro debe ser reconocido clínicamente en forma precoz y tratado inmediatamente sin esperar confirmación del laboratorio. Esta recomendación, será aplicable en situaciones epidemiológicas de áreas receptoras de estos casos y en localidades endémicas donde existe certeza de la existencia de malaria por ***P. falciparum* resistente**. Todo febril proveniente de estas zonas será evaluado inmediatamente con la finalidad de identificar los **SIGNOS DE GRAVEDAD - ALARMA- Ver Tabla N° 2**



MALARIA

MALARIA GRAVE POR *Plasmodium falciparum*

DEFINICIONES DE CASO

Caso probable de malaria grave: paciente con antecedente de fiebre, residente o procedente de áreas endémicas de malaria, con por lo menos uno de los criterios de gravedad definidos en la Tabla N° 1.

Caso confirmado de malaria grave por *P falciparum*: es todo paciente con por lo menos uno de los criterios que figuran en la Tabla N° 1 y demostración parasitológica de formas asexuadas de *P falciparum* a la lámina de gota gruesa u otro método diagnóstico.

TABLA N° 1

CRITERIOS DE GRAVEDAD	
CRITERIOS	DEFINICIÓN
Postración	Debilidad marcada.
Compromiso de conciencia	Escala de Glasgow score < de 14
Convulsiones generalizada	≥ 1 convulsión en 24 horas
Dificultad Respiratoria	Edema agudo pulmonar o Síndrome de Dificultad Respiratorio del Adulto.
Insuficiencia renal aguda	Adulto: Diuresis < 0.5cc/Kg/hora, Niño: Diuresis < 12 ml/Kg/24 horas o Creatinina > 3 mg/dl
Hipoglicemia	Glicemia < 60 mg/dl
Anemia Aguda Severa	Hcto: < 21% Hb : < 7.0 gr/dl
Hiperparasitemia	4+ (> 100,000 parásitos /ml) > 5% de GR con formas asexuadas
Hemoglobinuria	Orina oscura
Ictericia	Bilirrubina Total > 3 gr/dl(clínica)
Hipotensión	PA Sistólica < 70 mm Hg
Hiperpirexia	T corporal axilar > 39°C persistente
Trastorno de la coagulación	Recuento plaquetario < 50,000/ml Sangrado espontáneo
Acidosis	PH < 7.25 ó Bicarbonato < 15 mEq/L

Existen algunos criterios de alarma que están relacionados con el incremento del riesgo para desarrollar malaria grave en pacientes con diagnóstico de malaria por *P falciparum*, los cuales se muestran en la Tabla N° 2:

TABLA N° 2

<u>CRITERIOS DE ALARMA PARA MALARIA GRAVE</u>
<ul style="list-style-type: none">■ Vómitos frecuentes■ Deshidratación■ Polipnea■ Falta de respuesta al tratamiento luego 48 horas de iniciado.

Todos los pacientes que presenten una de las manifestaciones clínicas de alarma deben ser derivados inmediatamente a un establecimiento de mayor complejidad para manejo hospitalario.



Ciertos **grupos poblacionales tienen mayor riesgo de desarrollar malaria grave**; los grupos que tienen riesgo incrementado son:

- Gestantes
- Niños menores de 5 años
- Adulto mayor (65 a más)

MANEJO DEL PACIENTE CON MALARIA GRAVE.

El paciente con diagnóstico de malaria grave (probable o confirmado) es **UNA EMERGENCIA MÉDICA**, y debe decidirse de la forma siguiente:

PRIMERA OPCIÓN

DERIVADOS DE ARTEMISINA

- En centros hospitalarios de referencia
- Por vía parenteral endovenosa
- Artesunato endovenoso. Presentación: ampolla de 60 y 80mg
- Dosis de administración:

1º dosis: 2.4 mg/kg de peso al ingreso del paciente

2da dosis: 2.4 mg/kg de peso a las 12 horas de la primera

3era dosis: 2.4 mg/kg de peso a las 24 horas de la segunda dosis

Valorar tolerancia oral para iniciar la administración por vía oral o de lo contrario, mantener la vía parenteral de 2.4 mg/kg de peso cada 24 horas

De recuperar la tolerancia oral, administrar Artesunato oral a dosis de 4 mg/kg de peso hasta completar los 3 días de tratamiento incluyendo los días de administración parenteral. La dosificación para completar el tratamiento se hará según la norma nacional para la atención de casos de malaria por *P. falciparum* con Artesunato – Mefloquina.

La solución del Artesunato para la administración endovenosa debe ser mezclada /diluida con dextrosa al 5% en volumen de 5 a 10 c.c. antes de su administración.

En áreas periféricas y/o rurales o antes de derivar al paciente con malaria grave, hacer uso de Artemeter.

USO DE ARTEMETER INTRAMUSCULAR

Administrar Artemeter intramuscular (IM) a dosis de 3.2 mg/kg de peso como dosis de ataque al inicio, inmediatamente derivar al paciente, Asegurando una derivación efectiva, de lo contrario y según valoración clínica, administrar Artemeter a razón de 1.6 mg/kg de peso por día hasta recuperar tolerancia oral. Recuperada ésta, igualmente completar el tratamiento según norma nacional

CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ARTEMETER VIA INTRAMUSCULAR.

- ✓ La dosis calculada por kilo de peso es preparada de forma correcta para ser administrada vía IM.
- ✓ La zona a elegirse para la administración debe ser la cara anterior del muslo.



- ✓ El Artemeter es un producto lipofílico por lo que no se recomienda su administración en la región glútea.
- ✓ Presentación: vial de 1 ml de 80 mg de Artemeter en solución.

SEGUNDA OPCIÓN

QUININA Y CLINDAMICINA por vía endovenosa. Luego de tercer día de tratamiento, si se verifica **mejoría clínica** y tolerancia oral, iniciar la administración por esta vía.

ADMINISTRACION DE QUININA: El tratamiento con quinina se realiza con una dosis de carga y luego con dosis de mantenimiento.

DOSIS DE CARGA:

Administrar a razón de 20 mg/kg de quinina diluido en Dextrosa al 5% a razón de 10 ml/kg peso corporal (500 cc en un adulto como volumen total de la dilución) la cual se administra en infusión continua durante 4 horas, (500 cc pasan en cuatro horas a cuarenta gotas por minuto, a razón de 125cc. por hora).

DOSIS DE MANTENIMIENTO:

Considerar 10 mg/kg de quinina diluido en Dextrosa al 5% a razón de 10 ml/kg peso corporal (500 cc en un adulto como volumen total) la cual se administra en infusión continua durante 4 horas cada 8 horas.

Luego de 48 horas de administración reducir la dosis a 7 mg/Kg. A partir de las 72 horas pasar a la vía oral si el paciente tolera y hay mejoría clínica y parasitológica.

La administración intramuscular puede ser utilizada con dosis de 10 mg/kg. Aplicarla fraccionando la dosis en 2 lugares diferentes, intramuscular profunda; de preferencia en la parte anterior del muslo. Repetir cada 8 horas hasta pasar a la vía oral. Usar esta vía cuando no es posible el tratamiento endovenoso como ocurre en los centros y puestos de salud con limitaciones de acceso

ADMINISTRACION DE CLINDAMICINA:

La dosis de Clindamicina es de 10 mg/kg/dosis diluido en 50 ml de Dextrosa 5 %, administrar en Infusión durante 20 a 30 minutos cada 12 horas, desde inicio del tratamiento.

NOTA: Para garantizar una adecuada administración, es recomendable hacer uso de Bomba de infusión.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En pacientes Hospitalizados

Es importante aislar con mosquitero, celosillas en puertas y ventanas o utilizar repelentes en todos los pabellones, salas de hospitalización y a todos los casos de malaria hospitalizados, durante toda su estancia hospitalaria, hasta que el resultado de gota gruesa de control sea informado como negativo, para prevenir la transmisión intrahospitalaria en lugares donde circule el vector.



En pacientes ambulatorios

En menores de 6 meses, continuar con lactancia materna, aumentando la frecuencia según demanda. Lo mismo para los alimentados con fórmulas o leche de origen animal diluida.

En niños mayores de 6 meses continuar alimentación habitual. Disminuir la fiebre por medios físicos.

Se debe proteger al paciente de la picadura de mosquitos mientras se encuentre febril, para evitar la transmisión del plasmodium, mediante uso de mosquiteros sobre su cama y repelentes adecuados impregnados en el mosquitero de ser posible.

EXÁMENES LABORATORIALES PARA DIAGNÓSTICO DE MALARIA

Diagnóstico de laboratorio

Diagnóstico parasitológico

Consiste en el examen microscópico de la muestra de sangre para demostrar la presencia del parásito para lo cual se usa la técnica de coloración de giemsa, con la cual podemos observar la gota gruesa y el frotis.

Gota gruesa:

Es una técnica de rutina y consiste en una muestra de una gota de sangre conformada por numerosas capas en su mayoría de glóbulos rojos, los que son deshemoglobinizados durante la coloración con giemsa. Esta concentración de glóbulos rojos facilita la detección de los parásitos que pudieran estar presentes en su interior en densidades bajas.

Frotis:

Es una capa delgada, única de células sanguíneas, fijadas con metanol y coloreadas con giemsa, que facilitan la observación de las características morfológicas de los parásitos presentes en los glóbulos rojos.

El examen en ambos casos (gota gruesa y frotis) se realiza con aumento de 1000x con aceite de inmersión.

Diagnóstico inmunológico

Abarca métodos inmunoserológicos que evalúan la inmunidad humoral y celular del huésped. La metodología es suficientemente sensible y específica para detectar las infecciones cuando la parasitemia es baja, además de ayudar a diferenciar infecciones pasadas de la actual.

Entre las técnicas que se encuentran para el inmunodiagnóstico de malaria tenemos: inmunofluorescencia indirecta (IFI), ELISA, pruebas inmunocromatográficas (Dipstick), hemaglutinación, radioinmunoensayo, etc.

La prueba de ELISA no es de mucha utilidad en el diagnóstico clínico de un paciente, su mayor aplicación es en estudios epidemiológicos.



PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LA MUESTRA PARA FROTIS Y GOTA GRUESA

En malaria, la muestra de sangre periférica se obtiene para preparar dos clases de películas, una gruesa y una delgada (gota gruesa y frotis, respectivamente), para su examen por microscopía directa.

La gota gruesa está conformada por numerosas capas de células sanguíneas, en su mayoría glóbulos rojos, los que son deshemoglobinizados durante la coloración con giemsa. Esta concentración de glóbulos rojos facilita la detección de los parásitos que pudieran estar presentes en el interior de alguno de ellos cuando la densidad es baja

El frotis consiste en una capa delgada, única de células sanguíneas. Esto facilita la observación de las características morfológicas de los parásitos presentes en los glóbulos rojos, sobre todo para la identificación de la especie del parásito, cuando este no ha podido ser identificado por gota gruesa.

Además, el frotis debe ser utilizado siempre para rotular e identificar al paciente.

Después que los datos del paciente han sido registrados en forma apropiada, las muestras de sangre se procesan de la siguiente manera:

1. Sostener la mano izquierda del paciente, con la palma hacia abajo seleccionar el tercer dedo a partir del pulgar o el dedo índice (El dedo gordo del pie puede ser utilizado en niños).
2. Limpiar el dedo con una pieza o torunda de algodón ligeramente humedecido en alcohol, utilizando golpes firmes para retirar suciedad y grasa de la yema del dedo.
3. Punzar el borde de la yema del dedo con una lanceta estéril y un movimiento rápido, presionar suavemente el dedo para extraer la primera gota de sangre y limpiar con una torunda de algodón seco. Asegúrese que ninguna hilacha de algodón, que pueda mezclarse posteriormente con la sangre, permanezca en el dedo.
4. Secar el dedo con un algodón limpio y seco, utilizando golpes firmes para estimular la circulación de la sangre.
5. Sostener el dedo del paciente con la mano izquierda, tomándolo por sus lados y manteniendo una suave presión sobre ellos para favorecer la salida de sangre.
6. Trabajando rápidamente y manipulando láminas completamente limpias, coleccionar la sangre de la siguiente forma:
 - a. Aplique suave presión al dedo para extraer una gota de sangre y colocarla inmediatamente en contacto con el primer tercio externo de la superficie de la lámina. El tamaño de esta gota se aproxima al tamaño de una cabeza de fósforo.
 - b. Presionar nuevamente el dedo y coleccionar una segunda gota de sangre más pequeña que la primera, en el centro de la lámina, para realizar el frotis.
 - c. Limpiar la sangre restante del dedo con una torunda de algodón humedecido en alcohol e indicar al paciente que presione esta torunda contra el lugar de la punción por 5 minutos.

GOTA GRUESA

Una vez obtenida la muestra, realizar la gota gruesa de la siguiente manera: utilizando uno de los ángulos de una segunda lámina (lámina auxiliar) esparcir rápidamente la gota de sangre y extenderla uniformemente hasta formar una gota gruesa de 1 cm de lado o de diámetro. La sangre no debe ser excesivamente revuelta, es suficiente con 3 a 6 movimientos. De preferencia, realizar el homogeneizado de la muestra en una sola dirección, en forma concéntrica (de adentro hacia fuera o viceversa).



FROTIS

Utilizando la misma lámina auxiliar, ponerla en contacto con la superficie de la lámina que contiene la gota central y hacerla correr firmemente a lo largo de su borde en un ángulo de 45°. Asegúrese de que ocurra un contacto parejo con la superficie de la lámina todo el tiempo que la sangre esté siendo esparcida, de tal manera que el frotis sea homogéneo y fino. Siempre manipular las láminas por los bordes o por una esquina para realizar el frotis.

Luego de haber secado el frotis, rotular con lápiz de carbón suave, escribiendo en la parte más gruesa el código, número y fecha de la muestra. No utilizar bolígrafo para etiquetar la lámina. Dejar secar la lámina con la gota gruesa en una superficie plana y protegida de polvo, calor e insectos

Si no existiera centro de diagnóstico, envuelva la lámina seca en el formato de registro del paciente y enviar al Laboratorio de Referencia tan pronto como sea posible.

La segunda lámina utilizada para esparcir la sangre puede ahora ser utilizado para el siguiente paciente y una segunda lámina limpia del paquete será usado como lámina extensora.

El frotis se usa como herramienta auxiliar para discriminar entre las diferentes especies.



APLICATIVO DE REFORZAMIENTO

Consulta médica el día 15 de Febrero 2012

Gestante 31 años y 22 semanas de embarazo. Procedente de Tumbes. 67 Kg de peso. Febril hace 4 días. Noche escalofrío. Gota gruesa frotis (+) Plasmodium Falciparum. Su hijo de 5 años y 21 Kg de peso como colateral se le toma gota gruesa y se informa (+) para vivax.

Clasifique la enfermedad en cada uno de ellos.

Elija el esquema terapéutico a administrar

Calcule la cantidad de tratamiento según kg de peso para ambos pacientes

Elabore una tabla con las fechas y dosis de tratamiento.



ORGANIZACION DE SERVICIOS PARA LA ATENCION DE LA MALARIA NO COMPLICADA Y COMPLICADA POR NIVELES DE ATENCIÓN (CAPACIDAD RESOLUTIVA)

Los servicios de salud se organizarán para la atención de los pacientes con malaria en tres niveles de atención según la capacidad resolutive del servicio para brindar tratamiento antimalárico, atención clínica - terapéutica y elementos de soporte al diagnóstico y tratamiento.

PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Tiene capacidad para el manejo de casos de malaria no complicada y atención inicial de la malaria grave (complicada). Administra tratamiento antimalárico por vía enteral e intramuscular. Está dotado con Cloroquina, Sulfadoxina-Pirimetamina, Mefloquina, Artesunato, Quinina, Clindamicina y Primaquina.

Los procedimientos de administración de antimaláricos en este nivel son de administración enteral (V.O.- SNG.) y parenteral (IM.); tiene capacidad de efectuar diagnóstico clínico, toma de muestras y pruebas de laboratorio de campo para diagnosticar malaria.

Hará referencia del paciente al segundo nivel de atención por sospecha clínica de malaria grave, limitación para la administración de los medicamentos por intolerancia, vómitos y/o evolución clínica desfavorable del paciente.

SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

Tiene capacidad para el manejo de casos de malaria no complicada y complicada (grave). Administra tratamiento antimalárico por vía enteral (oral y sonda Naso gástrica) y parenteral (intramuscular y endovenosa) dispone de Cloroquina, Sulfadoxina-Pirimetamina, Mefloquina, Artesunato, Quinina, Clindamicina y Primaquina.

Los procedimientos de administración de antimaláricos en este nivel incluyen colocación de sonda nasogástrica, administración intramuscular y endovenosa, debe efectuar monitoreo clínico y de laboratorio en casos de malaria grave.

Se hará referencia del paciente al tercer nivel de atención cuando exista falta de respuesta clínica al tratamiento con compromiso multisistémico, necesidad de soporte intermedio y monitoreo en Unidad de Terapia Intensiva.

TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Tiene capacidad para el manejo de casos de malaria no complicada y grave en Unidad de Terapia Intermedia e Intensiva.

Este nivel designará un Equipo Médico de Consultores para la asistencia sobre la actividad en la red de servicios de salud, como consultores, para la capacitación, investigación y solución de problemas clínicos y terapéuticos relacionados a la atención, diagnóstico y tratamiento de malaria grave.



DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS EN LA ATENCIÓN CURATIVA DEL ENFERMO CON MALARIA

ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO:

- o Todo paciente que inicia tratamiento antimalárico será registrado en el Libro de Registro y Seguimiento de Pacientes con malaria, registro que estará disponible en el horario de atención de todos los establecimientos de salud.
- o La administración del tratamiento antimalárico es supervisado, registrándose las dosis de los antimaláricos administrados en la Tarjeta de Control de Asistencia y Administración de Tratamiento Antimalárico, en forma diaria.
- o La administración del tratamiento es responsabilidad del personal de enfermería o del personal de salud que cumpla con estas funciones.
- o En las áreas donde se cuente con apoyo de promotores de salud, éstos administrarán la medicación bajo supervisión del personal de salud.

CONSULTA MÉDICA:

- Es responsabilidad del médico, efectuar y verificar el diagnóstico del caso de malaria, calificar la gravedad inicial, decidir el esquema de tratamiento correspondiente, vigilar la evolución del paciente y determinar la condición de egreso.
- Se efectuará una consulta médica al inicio del tratamiento y otra al finalizarlo. De acuerdo a la gravedad del caso y ante la identificación de complicaciones se efectuará la derivación y/o hospitalización del caso, realizándose las consultas adicionales que la situación y evolución clínica del paciente así lo requiera.
- Debe establecerse una armoniosa relación médico - paciente con la finalidad de asegurar adecuada adherencia y el cumplimiento del tratamiento.

ATENCIÓN DE ENFERMERÍA:

La atención del profesional de enfermería, se efectuará, al inicio del tratamiento, con el objetivo de planificar con el paciente el cumplimiento del esquema terapéutico, facilitar el censo de colaterales, identificar área de probable infección, localización y control de sus colaterales, brindar educación sanitaria para lograr una efectiva adherencia del paciente al tratamiento y al seguimiento, así como la adopción de hábitos y prácticas saludables de prevención de la enfermedad.

Al finalizar el tratamiento se efectuará una entrevista de enfermería, incidiendo en la educación del paciente y su familia, valorar la adopción de recomendaciones con relación a las medidas de prevención, frente a futuras exposiciones personales, familiares y de la comunidad.

Otras atenciones de enfermería, se programarán y realizarán al observarse incumplimiento del tratamiento o complicaciones durante el mismo.

En el caso de malaria grave, la administración del tratamiento y monitoreo es de su responsabilidad.

ENTREVISTA DE SERVICIO SOCIAL

Al inicio del tratamiento se realizará una entrevista entre el personal de Servicio Social y el enfermo, con el objetivo de evaluar el riesgo social, riesgos de interrupción y/o abandono del tratamiento, así como orientar las acciones de promoción y atención que se requieran, reforzando la educación sanitaria del enfermo y la familia.



VISITA DOMICILIARIA:

- Se efectuará al inicio del tratamiento, con el objetivo de reforzar la alianza terapéutica entre el servicio y el paciente, efectuar la localización de febriles sospechosos de malaria entre los colaterales, evaluar los factores que condicionaron la enfermedad y tomar medidas de prevención de la extensión del problema en la localidad.
- Si se identifica incumplimiento y/o complicaciones durante el tratamiento, se procederá a efectuar las visitas domiciliarias que sean necesarias. La responsabilidad de la visita domiciliaria recae en enfermería y el equipo técnico y asistencial del establecimiento de salud.

CONTROL DE COLATERALES:

- Se considera **colateral** a todas las personas que comparten el mismo riesgo de transmisión de malaria con la persona enferma (caso de malaria). Dichas personas pueden pertenecer o no a un núcleo familiar, social u ocupacional.
- Los colaterales de los pacientes con malaria serán entrevistados y examinados clínicamente en búsqueda de síntomas compatibles con un febril; los que manifiesten sintomatología y/o cumplan con la definición operativa de febril serán sometidos a examen de diagnóstico respectivo. Las muestras de sangre para el diagnóstico, serán tomadas por el personal de salud o promotores de salud capacitados durante la visita domiciliaria o en el Establecimiento de Salud.
- Los resultados de la investigación diagnóstica, definirán la condición del diagnóstico final y la decisión de iniciar o no el tratamiento farmacológico.
- Es responsabilidad del personal de enfermería, o del personal de salud que asuma sus funciones, realizar el registro de la actividad de censo y control de colaterales en el reverso de la Tarjeta de Control de la Administración de Tratamiento Antimalárico. El personal que asuma esta actividad firmará y registrará su nombre, como evidencia de haber efectuado la actividad.
- De identificarse febriles de entre los colaterales, se procederá según fluxograma y a registrar el febril; si el resultado del examen es positivo, será sometido al procedimiento regular de la atención de un caso de malaria.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (FARMACOVIGILANCIA)

Las reacciones adversas a medicamentos antimaláricos pueden ser frecuentes, es responsabilidad del personal de salud de los servicios, prevenir, diagnosticar y brindar una adecuada atención a los pacientes que las presenten. Las reacciones adversas a los medicamentos antimaláricos serán notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos (CENAFIM) – Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, a través del formato: Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos.

SEGUIMIENTO PARASITOLÓGICO:

Todo paciente que ha recibido tratamiento antimalárico será evaluado clínicamente y controlado mediante exámenes de laboratorio con la finalidad de detectar precozmente falla al tratamiento antimalárico. Para los casos de malaria por *P. Vivax*, el seguimiento parasitológico se efectuará el día 07 del tratamiento; y los días 03, 07 y 14, luego de iniciado el tratamiento, para los casos de malaria por *P. falciparum*.



EFICACIA DEL TRATAMIENTO:

La investigación clínica y parasitológico de la eficacia de los esquemas antimaláricos utilizados en el país se efectuará aplicando el Protocolo de Evaluación de Eficacia de Antimaláricos en el Tratamiento de la Malaria por *P. falciparum* No Complicado de la OPS/OMS.

FALLA TERAPEUTICA AL TRATAMIENTO:

Se denomina falla terapéutica al tratamiento, a cualquiera de las condiciones siguientes:

- a) Persistencia o reaparición de formas asexuadas de parásitos después del 3er. día de iniciado el tratamiento con o sin sintomatología clínica.
- b) Persistencia o reaparición de formas asexuadas durante el control parasitológico del 7mo. día.
- c) Presencia y persistencia de signos clínicos de malaria y formas grave, luego de tener la seguridad de una adecuada y estricta supervisión de la administración (enteral y/o parenteral) y tolerancia de los medicamentos del esquema instalado.

Una vez determinada la presencia de falla terapéutica se procederá inmediatamente al cambio de esquema de tratamiento para lograr la curación del paciente.

El hallazgo aislado de gametocitos de *P. falciparum* no indica falla terapéutica.



GUIA DE FUNCIONES DE ENFERMERIA EN EL PACIENTE CON MALARIA GRAVE

MANEJO DE ENFERMERIA

- Considerar, Peso.
- Permesbilizar vía aérea:
 - Decúbito lateral.
 - Aspirar secreciones.
 - Fisioterapia respiratorio
 - Semisentado post nutrición
 - Nebulizaciones
 - O₂ húmedo
 - Tubo de Mayo / T.O.T.
- Control de funciones vitales
- Controlar diuresis
- Balance hídrico estricto
- Control de endovenosos “gota a gota”
Bomba de infusión o volutrol
- Vigilancia neurológica:
(Esc. GLASGOW, convulsión, comportamiento)
- Control de Fiebre (Medios físicos, Paracetamol)
- Cuidado de catéteres (Venoso, urinario, SNG)
- Evitar úlceras de presión.



DIGEMID - MINSA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONFIDENCIAL

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE DEL PACIENTE
EDAD SEXO: M o F o PESO HISTORIA CLINICA
ESTABLECIMIENTO DE SALUD

PERSONA QUE NOTIFICA

MEDICO o ODONTOLOGO o OBSTETRIZ o FARMACEUTICO o ENFERMERA o OTRO
NOMBRE
DIRECCION
TELEFONO FECHA

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)

NOMBRE COMERCIAL O GNERICO	LABORATORIO	LOTE	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINISTR.	FECHA INICIO	FECHA FINAL
MOTIVO DE LA PRESCRIPCION						

REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS

REACCION ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	EVOLUCION (mortal, Se recuperó, continúa)

OTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS ULTIMOS 3 MESES, ENCLUYENDO AUTOMEDICACION

NOMBRE COMERCIAL O GNERICO	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINISTR.	FECHA INICIO	FECHA FINAL	INDICACION TERAPEUTICA

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:

.....
.....
.....

INSTRUCTIVO:

1. La información de este reporte es absolutamente confidencial.
2. Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines profilácticos, de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica.
El abuso, la dependencia e interacciones pueden ser consideradas como RAM.
3. Notifique todas las RAM, principalmente las ocasionadas por medicamentos de reciente introducción en el mercado y las reacciones graves o raras.
4. Reporte como medicamento sospechoso el que considera que ha producido la RAM.
5. Si el medicamento en sospecha es genérico, no deje de mencionar el laboratorio fabricante.
6. Para casos de malformaciones congénitas notifique los fármacos tomados durante la gestación.
7. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que se solicita.
8. No deje de indicar su teléfono y dirección, para contactarnos con Ud. si es necesario.



Cuadro 3. Diagnóstico diferencial en malaria no complicada

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
Dengue clásico	3 a 14 días	Por picadura del mosquito <i>Anopheles</i>	Antecedentes de exposición en área endémica en la última semana; fiebre reciente y relación con otros casos en tiempo y lugar.	Enfermedad febril aguda, cefalea y dolor retroorbital y a los movimientos oculares, mialgias, artralgias, y erupción. cuadro de 2 a 7 días de duración	Aislamiento viral entre 3 a 5 día; IgM antidengue positiva; leucopenia con linfocitosis.
Leptospirosis	4 a 19 días	Contacto de la piel excoriada o mucosas con agua o alimentos contaminados con orina de animales infectados, principalmente ratones.	Antecedentes de exposición a inundaciones, y relación con otros casos en tiempo y lugar.	Inicio súbito, cefalea, escalofríos, fiebre, dolores musculares en pantorrillas, región lumbar, anorexia, náuseas, vómitos y postración.	Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda con eosinopenia.
Fiebre amarilla	3 a 6 días	URBANA: <i>Aedes Aegypti</i> SILVESTRE: <i>Haemagogus</i> y <i>Sabethes</i>	Exposición en áreas enzoóticas, epizootias en monos reciente; falta de vacunación antimalárica y relación con otros casos en tiempo y lugar	Inicio abrupto de fiebre alta, escalofríos, cefalea, deshidratación, dolores musculares generalizados, dorsalgia intensa, náuseas y vómitos que duran de 3 a 4 días.	Aislamiento viral entre 3 a 5 días de inicio, IgM anti-amarilla después de 5 días; PCR; leucopenia, neutropenia, desviación a la izquierda, linfocitosis, eosinopenia, Hto elevado, VSG alta, bilirrubinas altas a expensas de la



MALARIA

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
					directa. TGO/TGP muy elevadas (>1000 UI/L)
Enfermedad Chagas aguda	Duración variable, con un término medio de una semana	Via vectorial, via oral, transfusional y transmission vertical	Antecedentes epidemiológicos y ecológicos en áreas endémicas; antecedentes de transfusión sanguínea, hemodiálisis, trasplante de órgano, infección accidental, madre seropositiva, antecedentes de inmunosupresión; y relación con otros casos en tiempo y lugar	Síndrome febril, mialgia, cefaleas, edema bipalpebral, unilateral, signos de falla cardíaca, miocarditis aguda, hepatomegalia, edema, chagoma de inoculación	Parasitos (formas tripomastigotas de <i>T. cruzi</i>) en examen em fresco de muestras de sangre
Rickettsiosis	3 a 14 días	Heces de piojo (tifo epidémico), heces de pulga (tifo endémico) Picada de garrapata (Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)	Antecedentes epidemiológico compatibles con contacto con los insectos vectores	Fiebre de inicio súbito, malestar generalizado, cefalea, hiperemia conjuntival y mialgias, exantema	Serología
Brucelosis	10 días - tres semanas dependiendo del inóculo	Ingestión de leche o derivados, infección por contacto directo (en personas que trabajan con animales). Inoculación accidental.	Trabajo y exposición con animales (suinos, ovinos, caprinos, ovinos). Ingestión de leche y derivados.	Varía según la especie de Brucilla Fiebre remitente o, con menos frecuencia ondulante. Crisis de fiebre intercalada con período apiréticos de 2 a 4 días. Escalofríos, cefalea, sudoración, anorexia, pérdida de peso, astenia, esplenomegalia, hepatomegalia	
Tuberculosis miliar	2-10 semanas	Inalación de bacilos	Antecedentes de contacto,	Fiebre intermitente,	Bacteriológico, prueba



Cuadro 4. Diagnóstico diferencial en malaria complicada

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
Hepatitis virales	VHA: 15 a 50 días (30 días promedio). VHB: 45 a 180 días (promedio 60 a 90 días); VHC: 14 a 180 días (promedio 42 a 63 días); VHD: No hay exactitud VHE: 15 a 64 días (promedio 26 días)	VHA: transmisión fecal-oral VHB: transfusión de sangre, vertical, parenteral y transmisión sexual VHC: transfusión de sangre, inyecciones y transmisión sexual VHD: transfusión de sangre, inyecciones y transmisión sexual. Requiere infección previa o concomitante por el VHB.		Fiebre leve o ausente, anorexia, malestar, dolor abdominal, náuseas, cefalea, mialgia generalizada, fatiga; ictericia; se pueden presentar hemorragias, principalmente del tracto gastrointestinal, de manera precoz en la forma fulminante.	TGO/TGP muy elevadas. Los niveles de ALT (TGP) usualmente no exceden los niveles de AST (TGO). Urea y creatinina normal; ausencia de albuminuria; leucopenia, neutropenia; linfocitosis, y desviación a la izquierda.
Leptospirosis ictero-hemorrágica o síndrome de Weil	4 a 19 días (promedio de 10 días)	Contacto de la piel excoriado o mucosas con agua o alimentos contaminados con orina de animales infectados, principalmente ratones.	Antecedentes de exposición a inundaciones, y relación con otros casos en tiempo y lugar.	Inicio súbito con fiebre alta e continua con escalofríos, cefalea, fotofobia, mialgias. Después de 4 – 9 días desarrolla ictericia, insuficiencia renal,	Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda con eosinopenia; TGO y TGP aumentadas pero <200UI7L; urea y creatinina aumentadas;

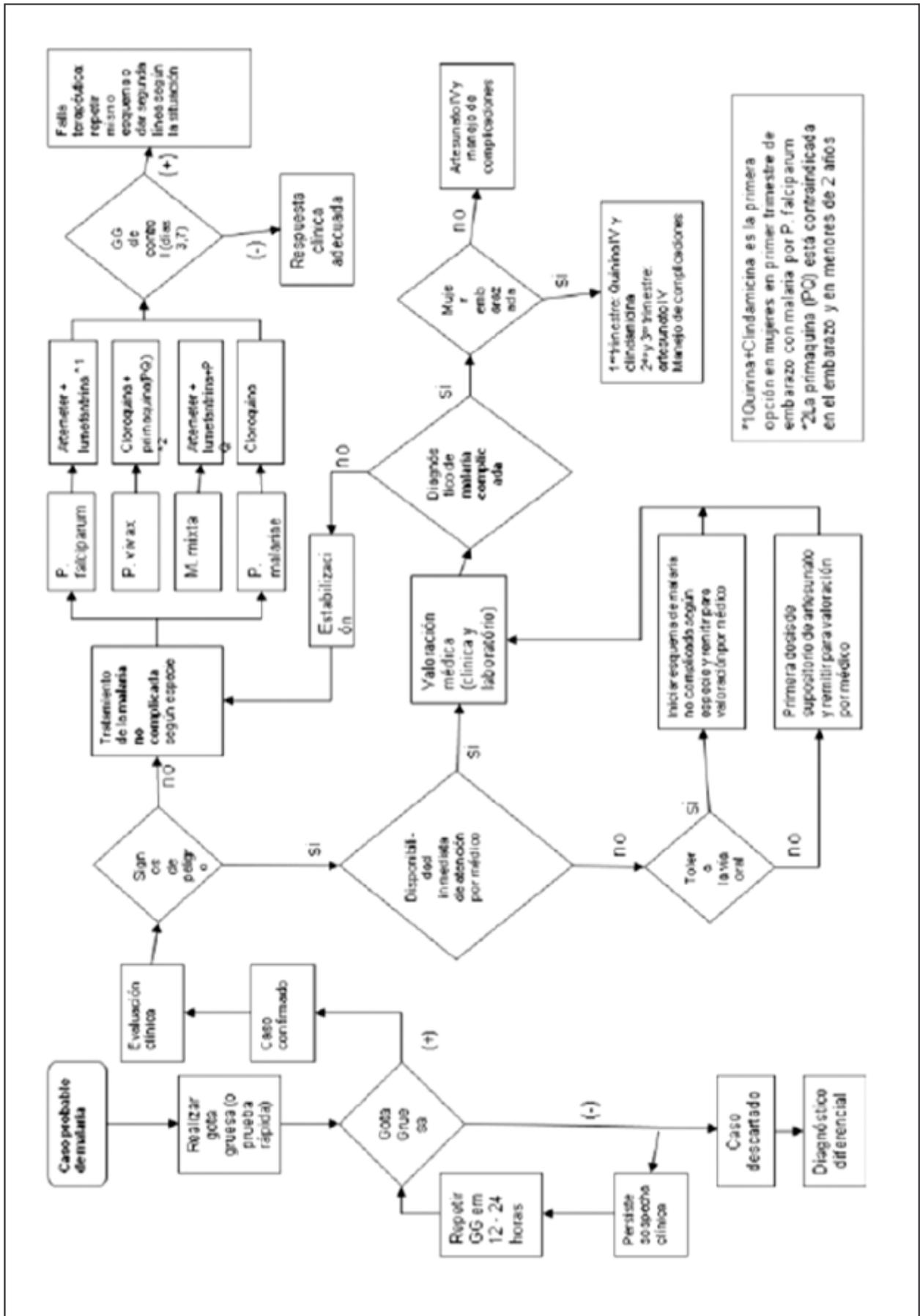


MALARIA

Guía Clínica Malaria

Enfermedad	Periodo incubación	Modo de transmisión	Antecedentes epidemiológicos	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio
				<p>disturbios hemorrágicos</p> <p>La ictericia puede ser intensa y en la mayoría de los casos no asociada a necrosis hepática grave. La insuficiencia renal ocurre cerca de la segunda semana. El compromiso pulmonar es común, con tos, disnea, hemoptisis y hasta insuficiencia respiratoria.</p>	<p>hiperbilirrubinemia a expensas de la directa; proteinuria, hematuria, y leucocitaria; cultivos de orina, sangre o líquidos positivos; microscopia de campo oscuro y pruebas positivas, PCR positiva, prueba de microaglutinación aumentadas en 4 veces el título</p>
Fiebre amarilla (fase de intoxicación)	3 a 6 días	<p>URBANA: <i>Aedes Aegypti</i></p> <p>SILVESTRE: Haemagogus y Sabethes</p>	Exposición en áreas enzoóticas, antecedentes recientes de epizootias de monos, falta de vacunación antimalárica y relación con otros casos en tiempo y lugar	Agravamiento de síntomas iniciales, postración intensa, disociación pulso/temperatura, vómitos persistentes con hematemesis, deshidratación, ictericia progresiva, albuminuria, oliguria, anuria y falla renal.	<p>Aislamiento viral e IgM anti-amarilla; leucopenia, neutropenia, desviación a la izquierda, linfocitosis, eosinopenia, Hto elevado, VSG alta, bilirrubinas altas a expensas de la directa; AST/ALT muy elevadas (>1000 UI/L); albuminuria intensa, hematuria, proteinuria, clindruria, urea y creatinina aumentadas.</p>
Dengue hemorrágico	3 a 14 días		Antecedentes de exposición en área endémica en la última semana; fiebre	Prueba de torniquete positiva y/o hemorragias espontáneas	Hemoconcentración; elevación Hto > 20% del valor de

MALARIA





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anna Rosanas-Urgell A, Lin E., et al. Reduced Risk of Plasmodium vivax Malaria in Papua New Guinean Children with Southeast Asian Ovalocytosis in Two Cohorts and a Case-Control Study. PLOS Medicine September 2012 | Volume 9 | Issue 9 | e1001305.
2. Global malaria programme. World malaria report 2011. World Health Organization. Berna (Suiza). 2011.
3. Barahona N, Breve descripción de vacunas contra malaria. Semillas. Revista de investigaciones. Vol.10- 2008(Enero Diciembre). Bogotá (Colombia). Pág. 67-71.
4. Heymann D. El control de las enfermedades transmisibles. Publicación científica y técnica N° 613. 18° edición. OPS (2005). 807 págs.
5. DIRECCION NACIONAL DE SALUD A LAS PERSONAS. Norma técnica de salud para la atención de la malaria y malaria grave en el Perú. Ministerio de Salud Perú. Año 2009. 126 Págs.
6. Calderon G, Fernandez R, Valle J. Especies de la fauna anofelina, su distribución y algunas consideraciones sobre su abundancia e Infektividad en el Perú. Revista peruana de epidemiología. Vol 8 N°1. Lima (Perú). Julio 1995.
7. Instituto Nacional de salud. Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la malaria. Serie de normas técnicas N° 30. Ministerio de salud. Lima (Perú). Año 2003. 112 págs.
8. Instituto Nacional de salud. Guía para la atención clínica integral del paciente con malaria. Ministerio de a protección social. Bogotá (Colombia. Año 2010). 124 págs

