TESÃI HA TEKO PORÃVE MOTENONDEHA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

TETÃ REKUÁI GOBIERNO NACIONAL
Jajapo ñande raperã ko´ãga guive
Construyendo el futuro hoy

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
Dirección General de Desarollo de Servicios y Redes de Salud
Dirección General de Vigilancia de la Salud • Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo - SENEPA
Laboratorio Central de Salud Pública • Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos

PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DE PALUDISMO EN LOS SERVICIOS DE SALUD

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO

FAMILIA CAMPESINA PARAGUAYA. Pintura al óleo de Jaime Bestard

Paraguay, 2017

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
Dirección General de Desarollo de Servicios y Redes de Salud
Dirección General de Vigilancia de la Salud
Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo - SENEPA
Laboratorio Central de Salud Pública
Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos

PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DE PALUDISMO EN LOS SERVICIOS DE SALUD DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO

ASUNCIÓN, PARAGUAY

AUTORIDADES

Ministro de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Antonio Barrios Fernández

Viceministra de Salud

María Teresa Barán Wasilchuk

Director General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud

Dr. Raúl Latorre

Directora General de Vigilancia de la Salud

Dra. Águeda Cabello Sarubbi

Dirección General del Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA)

Dr. Nicolás Aguayo Rodríguez

Director General del Laboratorio Central de Salud Pública

Dr. Gustavo Chamorro Cortesi

Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos

Ms. Quim. Dora Lilian Torres de Arguello

Dirección General de Atención Primaria de Salud

Dr. César Cristaldo Monzón

ASESORÍA TÉCNICA Y METODOLÓGICA

Dirección General de Vigilancia de la Salud
Dra. Margarita Villafañe
Dra. Lorena Grau
Lic. Fátima Vázquez

Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo
Lic. Marta Torales
Dra. Irene Benitez
Lic. Cynthia Viveros
Lic. Maria Beatriz Trinidad

Dirección General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud
Dra. Maria Stella Cabral de Bejarano
Dr. Carlos Quevedo Martínez

Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos
Dr. Roque Franco
Ing. Amb. Omaira Onieva
Lic. Carlos Silvero

Dirección General de Atención Primaria de Salud
Dra. Mercedes Da Silva
Dr. Antonio Cusihuaman
Lic. Aura Cuevas

Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP)
Dra. Claudia Huber Schill
Dra. Miryam Morán

Consultoría
Dr. Keith Carter

PARTICIPANTES Y COLABORADORES PARA LA VALIDACIÓN

Dr. Gustavo Benitez
Dr. Héctor Castro
Dra. Gloria Samudio
Dra. Claudia Zarate
Dra. Amanda Guerrero
Dra. Fatima Soledad Ovando
Dra. Maria Jose Sanchez
Dr. Edgar Ortega
Dr. Gustavo Ortiz Torres
Dr. Rodolfo Barrios
Dr. Rodolfo Paiva
Dr. Santiago Garcia Destefano
Dra. Rossana Arenas
Dra. Silvia Cruz Herbozo

APOYO FINANCIERO

El Fondo Mundial de lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria
Organización Internacional para las Migraciones (OIM), como beneficiario principal

ÍNDICE

Lista de Cuadros 7

Lista de Figuras 9

Lista de Anexos 11

Siglas y Abreviaturas 13

Prólogo 15

Presentación 17

I. Introducción 19

II. Marco Jurídico 21

III. Objetivo 23

IV. Situación del Paludismo a nivel global y las Américas 25

V. Generalidades sobre Paludismo 27

VI. Diagnóstico Laboratorial 39

VII. Tratamiento del Paludismo sin complicaciones 41

VIII. Manejo de las complicaciones 55

IX. Tratamiento alternativo 57

X. Farmacorresistencia 59

XI. Prevención 61

XII. Quimioprofilaxis del Paludismo 63

XIII. Roles de los diferentes niveles de atención y dependencias del MSPBS 65

XIV. Funcionalidad de las RIISS para captación, manejo clínico y seguimiento del Paludismo 69

XV. Nuevo Modelo de adquisición, distribución y entrega de medicamentos antipalúdicos en los servicios de salud 73

XVI. Bibliografía 77

XVII. Glosario 81

XVIII. Anexos 85

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1: Evolución Clínica y Parasitológica en parásitos frecuentes de Paludismo en el hombre

Cuadro 2: Periodo de incubación según especies de *Plasmodium*

Cuadro 3: Manifestaciones de gravedad de Paludismo por *Plasmodium falciparum*

Cuadro 4: Esquema de tratamiento para *P. vivax* y *P. ovale*

Cuadro 5: Esquema de tratamiento para *P. vivax y P. ovale* en embarazadas y mujeres lactantes

Cuadro 6: Esquema de tratamiento para *P. vivax* y *P. ovale* en niños menores de seis meses

Cuadro 7: Tratamiento radical de infecciones por *P. malariae*

Cuadro 8: Tratamiento de las infecciones por *P. falciparum*

Cuadro 9: Tratamiento gametocida de las infecciones por *P. falciparum*

Cuadro 10: Tratamiento de Paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones en grupos especiales

Cuadro 11: Tratamiento de infecciones mixtas por *P. falciparum* y *P. vivax*

Cuadro 12: Artesunato parenteral

Cuadro 13: Artemeter parenteral

Cuadro 14: Quinina parenteral

Cuadro 15: Manejo de complicaciones de Paludismo grave

Cuadro 16: Orientaciones sobre potenciales donadores de sangre

Cuadro 17: Seguimiento de pacientes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de vida del parásito

Figura 2: Flujograma para el diagnóstico laboratorial, tratamiento y notificación del paludismo

Figura 3: Algoritmo de tratamiento para *P. Vivax*

Figura 4: Algoritmo de tratamiento de *Plasmodium falciparum*

Figura 5: Esquema acordado del flujo de detección, notificación y diagnóstico de la vigilancia epidemiológica de la malaria

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Diagnóstico Diferencial de Síndromes Febriles

Anexo 2: Drogas y dosis para uso profiláctico de Paludismo

Anexo 3: Orientaciones sobre uso de medidas preventivas

Anexo 4: Vacunas contra el Paludismo (OMS 2016)

SIGLAS Y ABREVIACIONES

CNE	Centro Nacional de Enlace
MSPBS	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
DGVS	Dirección General de Vigilancia de la Salud
SENEPA	Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo
PNEM	Política Nacional de Eliminación de la Paludismo
PENPRP	Plan Estratégico Nacional de Prevención de Reintroducción de Paludismo
DGDSyRS	Dirección General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud
DG- APS	Dirección General de Atención Primaria de Salud
LCSP	Laboratorio Central de Salud Pública
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OIM	Organización Internacional para las Migraciones
RIISS	Red Integrada e Integral de Servicios de Salud
IPS	Instituto de Previsión Social
DCRS	Dirección de Coordinación de Regiones Sanitarias
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONG	Organización no Gubernamental
OPS	Organización Panamericana de la Salud
SPI	Sociedad Paraguaya de Infectología
SFA	Síndrome Febril Agudo
USF	Unidades de Salud de la Familia
ENO	Enfermedades de Notificación Obligatoria
TCA	Tratamiento Combinado con Artemisina
ZOR	Zonas Operativas Regionales
UER	Unidades Epidemiológicas Regionales

PRÓLOGO

El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social prioriza sus acciones en el marco de los principales ejes de la Política Nacional de gobierno nacional relacionados a la reducción de la pobreza y desarrollo social, y componentes transversales de igualdad de oportunidades, gestión pública eficiente y transparente, ordenamiento territorial, y sostenibilidad ambiental. En este contexto, uno de lineamientos de la Política Nacional de Salud y el Plan Estratégico Institucional 2013-2018, promueve el fortalecimiento de la prestación de servicios, apuntando al fortalecimiento de la vigilancia y el control en salud pública, integrando las redes de laboratorio y fortaleciendo las Unidades de Salud de la familia para el control del Paludismo.

Después de muchas décadas combatiendo a esta enfermedad, la República de Paraguay ha logrado progresos sustanciales. Desde 2011 no se han reportado casos autóctonos y desde el año 2014 es considerado un país en fase de eliminación por la Organización Mundial de la Salud, a pesar del reporte periódico de casos importados entre viajeros y migrantes de países endémicos en las Américas y de otros continentes.

Exhortamos a los equipos sanitarios, las organizaciones comunitarias, las sociedades científicas y otras organizaciones de la sociedad civil, el sector turismo, las entidades de salud privadas y otros actores relevantes de nivel nacional apoyar todos juntos con la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, mantener el estatus de cero casos autóctonos y prevenir la reintroducción de la enfermedad en el Paraguay.

DR. ANTONIO CARLOS BARRIOS FERNANDEZ
Ministro de Salud Pública y Bienestar Social

PRESENTACIÓN

El Protocolo de Manejo Clínico del Paludismo en los Servicios de Salud, constituye una herramienta de Rectoría Clínica dirigida a los equipos de Salud de los servicios sanitarios en los diferentes niveles de atención que contribuirá a que los profesionales asignados a la atención directa del paciente accedan a los lineamientos actualizados establecidos a nivel global en cada contexto local.

Los servicios de salud que se desempeñan en cada espacio territorial, especialmente en zonas históricamente endémicas y regiones de frontera podrán ajustar la organización, planificación y funcionamiento dinámico y ágil, articulados a los niveles de atención inmediatamente superiores y comunitarios, con el propósito de brindar una atención oportuna, integral y humanizada a través de actividades promocionales, preventivas y asistenciales.

Una red de servicios busca fortalecer las redes de personas, que interactúen y coordinen la capacidad de respuesta según necesidades de la población en los diferentes niveles de complejidad para lograr la recuperación optima y evitar secuelas y muertes.

Los nuevos mecanismos de integración y coordinación de equipos en el marco del nuevo modelo de atención requiere compromiso, empoderamiento y cumplimiento de los roles asignados a fin de brindar la mejor atención a cada ciudadano paraguayo.

Reciban este instrumento de formación como apoyo a la capacitación conjunta, contribuyendo al proceso de certificación del Paraguay, como país libre de Paludismo y multipliquen con el la capacitación de los equipos de trabajo en el nivel que les toca actuar.

Dr. Raúl Latorre Martínez
Director General

I. INTRODUCCIÓN

El Paludismo, Paludismo o akanundu ro'y, es una enfermedad parasitaria endémica, de América del Sur, Central, África y de Sur Este Asiático causada por el protozoario del genero *plasmodium* y transmitida por le mosquito *anopheles*. (1)

La población total del Paraguay es de 7.003.196 habitantes. La tasa de crecimiento poblacional es del 1,3 % anual. Según proyecciones de población de CEPAL 2016, el 32,5% reside en áreas rurales. La tasa de crecimiento de la población indígena según el censo indígena 2012 se redujo de 5,82 a 3,63, la población total indígena supera los 112. 848 ciudadanos. La tasa global de fecundidad proyectada para 2017 es del 2,5 según datos de la Encuesta Permanente de Hogares 2015. El ritmo de crecimiento medio anual de la población paraguaya al 2015 es de 1,48% y experimentará una leve reducción en todo el periodo. En el 2025, se espera sea de 1,33% medio anual. La población paraguaya que accede a agua potable es del 87,1%, el saneamiento es de 80,1% y el 99% tiene acceso a electricidad. Como promedio presenta 7 años de estudio y un 5,4 % de analfabetismo. En 2016, la pobreza total ha alcanzado 28,86 % (2.021.122 ciudadanos paraguayos), según datos de la DGEEyC, de los cuales 5,73 son extremos pobres (401.283 ciudadanos). (3, 4, 5, 6, 7)

En el año 1957 se crea el Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA), entidad responsable del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, con estrategias de base comunitaria mediante los denominados colaboradores voluntarios y auxiliares de evaluación (agentes comunitarios).

Para el año 2011 Paraguay redujo la carga del Paludismo en un 99,9%, considerando la incidencia de 9946 casos registrados en el año 1999. Desde el año 2012 no se reportan casos autóctonos en el país, logrando de esta manera alcanzar uno de los Objetivos del Desarrollo del Milenio (ODM). El Programa Nacional de Control del Paludismo (PNCP), entra en un proceso de reorientación de su enfoque programático, mediante el Plan de Eliminación de la Transmisión del Paludismo en el Paraguay (2011 – 2015) con miras a la eliminación, siguiendo los lineamientos de la OPS/OMS, consiguiendo llegar a esta etapa, mediante la incorporación de acciones innovadoras en las tres estrategias claves: T3 (Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia). En el año 2014 se establecieron nuevos compromisos gubernamentales para la prevención de la reintroducción y lograr la obtención de la certificación de país libre de transmisión de Paludismo. (3)

Aunque no haya transmisión autóctona de la enfermedad, el país identifica y reporta casos importados de Paludismo entre viajeros y migrantes de países endémicos en las Américas así como de otros continentes, principalmente causados por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*.

El Plan Estratégico Nacional de Prevención de Reintroducción del Paludismo en el Paraguay 2015 – 2019 (PENPRP), elaborada con una metodología participativa, liderada por SENEPA se enmarca en los lineamientos de la Política Nacional de Salud que promueve un Sistema Nacional de Salud inclusivo, que incorpora organizaciones comunitarias de diferentes departamentos del país, y direcciones generales del MSPyBS (DGVS, DG-DSyRS, DG-APS, LCSP), sociedades científicas, organizaciones de la sociedad civil, Secretaria Nacional de Turismo (SENATUR), entidades de salud privadas y a otros actores relevantes del nivel nacional, con el apoyo y colaboración de la OPS/OMS. (4)

Los diferentes niveles de atención adoptan responsabilidades a nivel nacional, regional, distrital y local. En este contexto, el nuevo modelo de atención incorpora la atención integral de Salud con enfoque familiar adaptado a contextos específicos o territorios sociales a través de diferentes modalidades de unidades de salud de la familia (USF Estándar, USF Ampliada, USF satélite y USF Móvil), cumplen responsabilidades de promoción, prevención (profilaxis de enfermedades transmisibles a todos los contactos), atención Medica, que garantice la atención continua básica y especializada, de casos no complicados y complicados, utilizando normas de referencia y contra-referencia. Rehabilitación e Inclusión social, Saneamiento, Organización Social.

El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social ha definido nuevas funciones y roles estratégicos para dar respuesta a la demanda de salud de la población. En este contexto la Política Nacional de Salud 2015 – 2030, el Plan estratégico Institucional 2013 – 2018 (PEI), la Guía para la implementación de las redes integradas e integrales de servicios de salud (RIISS) en el Paraguay y el Manual de Funciones de las Unidades de Salud de la Familia (USF), establecen los lineamientos y estrategias para reorganizar y refuncionalizar la entrega de servicios de salud en todo el país, respondiendo a las necesidades humanas universales y a las exigencias de su contexto social, económico y epidemiológico, local y nacional. (8, 9, 10, 11, 12)

El nuevo modelo de atención se basa en el fortalecimiento del primer nivel de atención con la incorporación de las Unidades de Salud de la Familia (USFs), en sus diferentes modalidades (USF estándar, USF ampliada, USF satélite y USF móvil) instaladas en comunidades vulnerables en áreas periurbanas y rurales, cumpliendo responsabilidades de promoción, prevención (profilaxis de enfermedades transmisibles a todos los contactos), articuladas para la atención medica a hospitales distritales, regionales y especializados, garantizando la atención continua básica y especializada de casos complicados y no complicados, la rehabilitación utilizando las normas de referencia y contrareferencia, la organización e inclusión social, saneamiento incluyendo a otros prestadores (IPS, Sanidad Militar, Sanidad Policial y servicios privados para incrementar la eficacia, eficiencia y capacidad de respuesta en los niveles locales según las condiciones de cada área geográfica.

El presente *"Protocolo de Manejo Clínico de Paludismo en los Servicios de Salud – Diagnóstico Diferencial y Tratamiento"* responde a la necesidad de actualizar las pautas de tratamiento del Paludismo en el Paraguay, actualmente en etapa de eliminación y prevención de la reintroducción y re-establecimiento de la enfermedad. El mismo ha sido elaborado en coordinación con la Dirección General de Desarrollo Servicios y Redes de Salud (DGDSRS), la Dirección General de Atención Primaria de la Salud (DGAPS) y el equipo técnico de la Dirección de Coordinación de Regiones Sanitarias (DCRS), la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS), el Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP) y el Programa de Nacional de Control del Paludismo (PNCP) del Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA) y validada por las sociedades científicas: Sociedad Paraguaya de Infectología (SPI), Sociedad Paraguaya de Medicina Interna (SPMI) y Sociedad Paraguaya de Pediatría (SPP).

II. MARCO JURÍDICO

- CONSTITUCIÓN NACIONAL DEL PARAGUAY 1992 (13)
- LEY 836, CÓDIGO SANITARIO: Establece disposiciones respecto al reconocimiento legal de los determinantes básicos para la salud, acceso a una nutrición y vivienda adecuada, agua y saneamiento, y a la educación e información sanitaria. Cuenta con cinco títulos y 328 artículos. (14)
- LEY 1032/1996: Que crea el Sistema Nacional de Salud. (15)
- POLÍTICA PÚBLICA PARA EL DESARROLLO SOCIAL (PPDS 2010-2020): desarrollo humano y social inclusivo, mayor eficacia, eficiencia y transparencia en la gestión del área social. (16)
- POLÍTICA NACIONAL DE SALUD 2015 – 2030
- PLAN ESTRATÉGICO DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL 2013 - 2018
- RESOLUCIÓN 730/2015. Que reglamenta la funcionalidad de la Red Integrada e Integral de Servicios de Salud.
- Ley 468 del 12 de setiembre de 1957 que crea el Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA). Paraguay, 1957 (17)
- LEY DE CREACIÓN DEL IPS. (18)
- RESOLUCIÓN DE CREACIÓN DEL COMITÉ EGI VECTORES
- RESOLUCIÓN DE SELECCIÓN DE INTEGRANTES DE LA RED DE LABORATORIOS
- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE 2015: “Transformar nuestro mundo”. La agenda 2030 para el desarrollo sostenible. Asamblea Mundial Naciones Unidas 25 setiembre 2015. (19)
- AGENDA DE SALUD PARA LAS AMÉRICAS 2008 – 2017. (20)
- “90-90-90” LAS NUEVAS METAS 2020 PARA CONTROLAR LA EPIDEMIA DE VIH/SIDA EN AMERICA LATINA Y EL CARIBE. 2014. ONU SIDA. OPS-OMS. (21)

III. OBJETIVO

Disponer de un protocolo que permita la articulación de los distintos programas de las Direcciones Generales del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay en el manejo clínico del Paludismo para la vigilancia, la prevención, diagnostico precoz y tratamiento en el contexto del proceso de eliminación y prevención del re-establecimiento del Paludismo.

IV. SITUACIÓN DEL PALUDISMO A NIVEL GLOBAL Y LAS AMÉRICAS (OMS)

A nivel global se ha confirmado una reducción del 21% de nuevos casos de Paludismo entre 2010 y 2015, según reporte de la OMS, asociada al descenso de 29 % en las tasas de mortalidad en 91 países en las áreas donde la transmisión ocurre.

En el informe mundial sobre Paludismo 2015, se menciona la intensificación significativa del riesgo de transmisión de Paludismo y tendencia al aumento de casos en algunos países de América Latina.

V. GENERALIDADES SOBRE PALUDISMO (OMS 2016)

5.1. LA ENFERMEDAD

La palabra Paludismo proviene del latín, *paludis* genitivo del término latino *palus* que significa ciénaga o pantano e istmo que es la acción o proceso patológico, mientras que Paludismo proviene del italiano medieval y significa mal aire. Se pueden utilizar ambas denominaciones, paludismo o Paludismo.

La eliminación del Paludismo se define como la interrupción local de la transmisión por parásitos específicos causantes de la enfermedad en una zona geográfica definida.

El Paludismo es causado por parásitos del género *Plasmodium* que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*. Hay cinco especies de parásitos causantes del Paludismo en el ser humano, siendo estos *Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium Malariae* y *Plasmodium knowlesi. Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* - son los que producen más casos a nivel mundial y las formas clínicas más graves. (24)

En las Américas, la mayoría de los casos son causados por *P. vivax* seguido por *P. falciparum.* En Malasia ha sido detectado el *Plasmodium knowlesi.* Tanto el diagnóstico precoz y preciso, como el tratamiento oportuno y correcto alivian los síntomas clínicos, previenen la muerte y contribuyen a disminuir el riesgo de la transmisión de la enfermedad. (24)

5.2. CICLO BIOLÓGICO DEL PARÁSITO (25)

A- En el hombre – Ciclo esquizogonico

Cuando el mosquito infectado pica, inyecta en la víctima los esporozoítos del *Plasmodium,* ellos pueden circular en la sangre por períodos de 10 a 30 minutos aproximadamente. Toda la sangre del cuerpo humano pasa a través del hígado, los esporozoítos penetran en las células del parénquima hepático, empiezan inmediatamente a multiplicarse, durando el proceso 6, 8, 9 u 11 días según la especie del plasmodio, mientras la forma crece, su núcleo se divide repetidamente, una vez maduro el parásito grande o esquizonte, de forma irregular y parecido a un quiste, pone en libertad en el tejido circundante a parásitos jóvenes o merozoítos, que posteriormente penetran en los glóbulos rojos ganando acceso en el torrente circulatorio.

De este modo termina la fase preeritrocítica y comienza la fase eritrocítica que produce la enfermedad con su cuadro clínico característico. Una vez en el interior del glóbulo rojo, el parásito crece de manera progresiva, transforma la hemoglobina y ocupa finalmente la mayor parte del glóbulo. La hemoglobina que no se ha transformado por metabolismo, se convierte en pigmento malárico que suele denominarse hemozoína.

Cuando el período de crecimiento vegetativo del parásito llega a su fin, su núcleo empieza a dividirse en varias fracciones, cada una de las cuales lleva incluida una pequeña porción de citoplasma. Cuando estos parásitos divididos o esquizontes eritrocíticos alcanzan el estado de madurez, a su vez ponen en libertad en el líquido circundante de la sangre a nuevos merozoítos.

Algunos pueden ser destruidos por monocitos fagocitarios y otras células, otros sobreviven y se precipitan hacia los hematíes, donde comienzan nuevamente su ciclo. De este modo, la esquizogonia aparece con una frecuencia de 48 a 72 horas (según la especie de plasmodio), una vez que los parásitos jóvenes han invadido los hematíes.

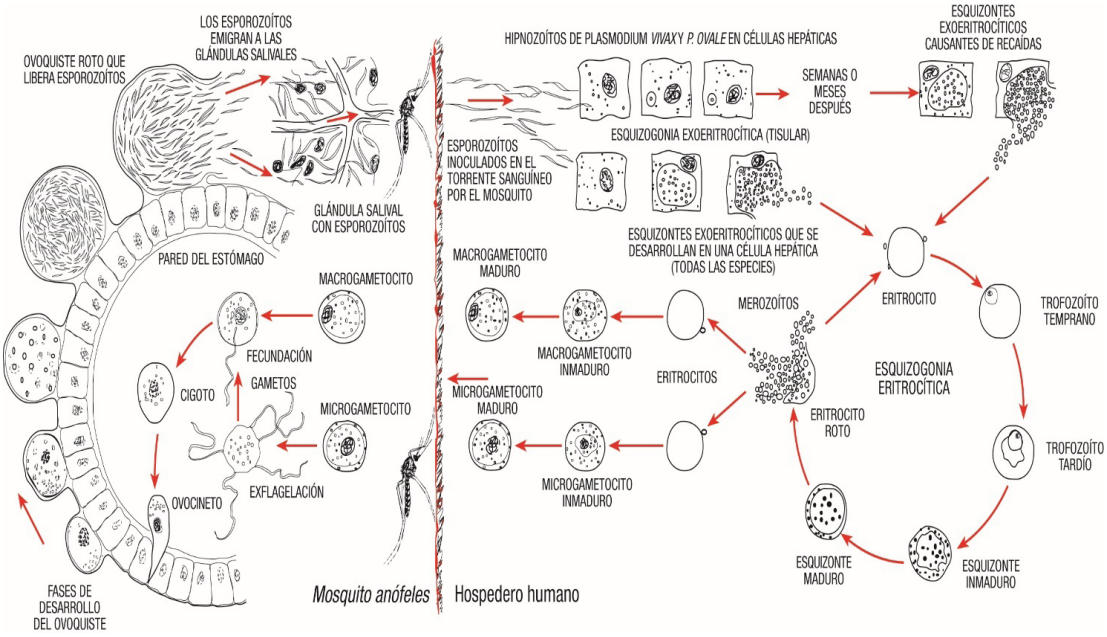
Los merozoítos eritrocíticos evolucionan hasta convertirse en gametocitos o esquizontes eritrocíticos. Nunca vuelven a introducirse en las células hepáticas, y es en el curso de estas fases eritrocíticas, en la que la presencia de parásitos en la sangre excede cierta concentración y es cuando se está en condiciones de hacer el diagnóstico microscópico de la Paludismo, utilizando la gota gruesa o frotis sanguíneo. La habilidad para reconocer el pigmento malárico es muy útil para detectar los parásitos.

B- En el mosquito – Ciclo esporogonico

La necesidad de obtener sangre para madurar los huevos fertilizados, es lo que induce al mosquito *Anopheles* hembra a picar a un animal de sangre caliente, (hombre). Si es un individuo que padece una infección bien definida de algunas de las especies maláricas, la sangre contendrá formas asexuadas y sexuadas del parásito. Las primeras son las que provocan los síntomas de la enfermedad, las segundas infectan al anofelino. Los parásitos ingeridos por el mosquito junto con la sangre llegan al estómago, los asexuados desaparecen rápidamente, y los sexuados (los gametocitos) encuentran un medio apropiado para desarrollarse, el microgametocito (gameto macho), produce flagelos que son elementos espermatozoides móviles., que se desprenden de su cuerpo y se alejan en el medio líquido del estómago del mosquito. El macrogameto (gameto hembra), experimenta una maduración, lo que permite al microgameto entrar y moverse activamente dentro de su citoplasma.

Cuando los núcleos de los elementos sexuados se fusionan, se forma el zigoto que es el huevo fertilizado. En unas cuantas horas el zigoto adquiere movilidad transformándose en ooquineto, este circula por la cavidad estomacal, llega a las paredes, se interna entre las células del intestino, y por ultimo reposa debajo de la membrana exterior del estómago del mosquito. El parásito enquistado, ooquiste, comienza a dividir su núcleo. Al cabo de dos semanas el ooquiste es dilatado por miles de esporozoítos, cada uno de los cuales contiene un pequeño núcleo.

Figura 1: Ciclo de vida del parásito



Fuente: Diagrama OMS, 2010

Cuadro 1: Evolución Clínica y Parasitológica en parásitos frecuentes de Paludismo en el hombre

Intervalos	*P. falciparum*	*P. vivax*
Esporogonia (periodo extrínseco de incubación a 28°C)	9-10 días	8-10 días
Prepatencia (de la inoculación a la aparición de la parasitemia detectable por microscopia) sinónimo de incubación parasitaria	9-10 días	11-13 días
Incubación de los no-inmunes (de inoculación a la aparición de síntomas). Corto (no procedido por hipnozoitos). Largo (precedido por hipnozoitos)	9-14 días No aplicable	12-17 días 6-12 meses
Tiempo de aparición de los gametocitos maduros por la microscopia después de la aparición de la parasitemia asexual.	7-15 días	0 días
Tiempo de desaparición de la circulación de los gametocitos después de un tratamiento efectivo con esquizonticidas sanguíneos (sin gametocitosis)	3-6 semanas	<1 día
Duración típica de una infección no tratada	1-2años (1 año o menos en 80 % de los casos)	1-2años (excepcionalmente hasta 5 años)

Fuente: A framework for Paludismo elimination. Geneva: World Health Organization; 2017

Cuando el ooquiste, alcanza su estado de madurez, revienta y pone en libertad a los esporozoítos en la cavidad llena de líquido del mosquito, estos llegan al tórax del mosquito, entran en contacto con las células de las glándulas salivares y finalmente llegan hasta los conductos salivares. En esta forma el anofelino hembra se convierte en mosquito infectante transmisor de la Paludismo.

5.3. POBLACIÓN EN RIESGO (OMS 2016)

Algunos grupos de población corren un riesgo considerablemente más elevado que otros de contraer la enfermedad y presentar manifestaciones graves, entre ellos lactantes, niños menores de cinco años, embarazadas y pacientes con VIH/sida, así como personas que emigran a zonas endémicas y carecen de inmunidad, viajeros y grupos de población itinerante.

La ausencia de casos autóctonos de la enfermedad en Paraguay desde el año 2011, demanda medidas especificas para proteger a grupos de riesgo a ser aplicadas en todos los establecimientos de salud, fortaleciendo la capacidad de diagnosticar y tratar los casos importados para evitar complicaciones y muertes, y prevenir la reintroducción y restablecimiento de la transmisión a nivel del país. (22, 23)

5.4. TRANSMISIÓN (OMS 2016)

El Paludismo se transmite en la mayoría de los casos por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*. En el mundo hay más de 400 especies de *Anopheles*, pero solo 30 de ellas son vectores importantes del Paludismo. Todas las especies que son vectores importantes pican entre el anochecer y el amanecer. La intensidad de la transmisión depende de factores relacionados con el parásito, el vector, el huésped humano y el medio ambiente.

Los mosquitos *Anopheles* hembra ponen sus huevos en el agua. Tras eclosionar los huevos, las larvas se desarrollan hasta alcanzar el estado de mosquito adulto. Los mosquitos hembra buscan alimentarse de sangre para nutrir sus huevos. Cada especie muestra preferencias con respecto a su hábitat acuático; por ejemplo, algunos prefieren las acumulaciones de agua dulce superficial, como los charcos y las huellas dejadas por los cascos de los animales, que se encuentran en abundancia durante la temporada de lluvias en los países tropicales.

La transmisión es más intensa en lugares donde los mosquitos tienen una vida relativamente larga que permite que el parásito tenga tiempo para completar su desarrollo en el interior de su organismo. El vector prefiere picar al ser humano antes que a otros animales. La transmisión también depende de condiciones climáticas que pueden modificar el número y la supervivencia de los mosquitos, como el régimen de lluvias, la temperatura y la humedad. En muchos lugares la transmisión es estacional y alcanza su máxima intensidad durante la estación de lluvias.

Se pueden producir epidemias de Paludismo cuando el clima y otras condiciones favorecen súbitamente la transmisión en zonas donde la población tiene escasa o nula inmunidad, o cuando

personas con escasa inmunidad se desplazan a zonas con transmisión intensa, como ocurre con los refugiados o los trabajadores migrantes.

La inmunidad humana es otro factor importante, especialmente entre los adultos residentes en zonas que reúnen condiciones de transmisión moderada a intensa. La inmunidad se desarrolla a lo largo de años de exposición y, a pesar de que nunca proporciona una protección completa, reduce el riesgo de que la infección cause enfermedad grave. La inmunidad se pierde cuando la persona sale una zona endémica.

5.5. GENERALIDADES DE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA PALUDISMO (OMS 2016)

El Paludismo es una enfermedad febril aguda. En un individuo, en la mayoría de los casos, los síntomas aparecen a los 7 días o más (generalmente entre los 10 y los 15 días) de la picadura del mosquito infectivo (periodo de incubación). Puede resultar difícil reconocer al principio debido a que los síntomas son inespecíficos (fiebre, dolor de cabeza, escalofríos y vómitos), pueden ser leves y puede ser confundido con otras causas del síndrome febril agudo. En el adulto también es frecuente la afectación multiorgánica. Los niños con enfermedad grave suelen manifestar uno o más de los siguientes síntomas: anemia grave, distrés respiratorio relacionado con la acidosis metabólica o Paludismo cerebral. En las zonas donde el Paludismo es endémico, las personas pueden adquirir una inmunidad parcial, lo que posibilita la aparición de infecciones asintomáticas. (26)

Si no se trata en las primeras 24 horas, el Paludismo por *P. falciparum* puede agravarse, llevando a menudo a la muerte.

Después del periodo de incubación, la enfermedad se manifiesta generalmente con fiebre, malestar general, dolor de cabeza, decaimiento y manifestaciones digestivas tales como náuseas, vómitos y diarrea. En infecciones con P. vivax, hay episodios de fiebre, escalofríos y sudoración y debilidad que se repite mientras que con *P. falciparum* no necesariamente tiene la misma presentación excepto para la fiebre. Los síntomas pueden ser confundidos con cuadros causados por otros agentes tales como infecciones virales. Personas infectadas con *P. falciparum* pueden tener cuadros clínicos, más críticos atribuidos a mayor producción de merozoitos e infestación de mayor número de eritrocitos y ruptura de los mismos. Personas infectadas con este parásito puede presentar complicaciones neurológicas, renales y pulmonares, que pueden resultar en la muerte de la persona afectada.

Cuadro 2: Periodo de incubación según especies de Plasmodium

Especies de Plasmodium	Periodo de incubación
P. falciparum	9 a 14 días (promedio 12 días)
P. vivax	10 a 20 días (promedio 14 días) 8 a 13 meses recaída*
P. ovale	15 días a varios meses
P. Malariae	20 a 40 días (promedio 30 días)
P. knowlesi	6 a 9 días+

Fuente: A framework for Paludismo elimination. Geneva: World Health Organization; 2017

***Recaída:** por reactivación de hipnozoitos que se encuentran en el hígado de *P. vivax* y *P. ovale*.

Etapas sintomáticas

La etapa fría comienza con escalofríos, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos, piel pálida y seca, pulso rápido y débil y en los niños convulsiones. Esta etapa puede durar de 15 minutos a 1 hora.

La etapa caliente sigue la etapa fría con ascenso térmico 40 a 41°C fiebre alta acompañada de cefalea intensa, malestar general, vómitos y sed, pulso amplio. Puede durar de 2 a 6 horas.

La etapa de sudoración o húmeda sigue la anterior y el enfermo presenta sudoración profusa que puede resultar en la cama mojada. La temperatura cae rápidamente y hasta más bajo que lo normal. El paciente presenta sueño profundo y sensación de mejoría. Esta etapa puede durar de 2 a 4 horas.

En todos casos la respuesta periódica febril es relacionada con la ruptura de esquizontes eritrocitos maduros y la liberación de merozoitos en la sangre. El crecimiento y desarrollo de los parásitos en los eritrocitos dan lugar a oleadas sucesivas de invasión por merozoitos. Este ciclo sanguíneo asexual se repite cada 48horas (*P. falciparum, P vivax* y *P. ovale*) denominada fiebre terciaria, o 72horas (*P. Malariae*) fiebre cuaternaria; dando lugar a la amplificación de la concentración de parásitos a episodios paroxísticos de escalofríos, fiebre y sudoración profusa y otras manifestaciones de la enfermedad.

5.6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE *P. FALCIPARUM*

Típicamente, la enfermedad causada por este parásito comienza con cefalea, dolor corporal, postración, escalofríos, náuseas, vómitos y diarrea leve. La fiebre puede ser baja y el paciente no parece muy enfermo, el diagnóstico depende sobretodo del antecedente de exposición a una zona endémica para Paludismo. Cuando la enfermedad se desarrolla, la cefalea, dolor corporal y malestar general aumentan de intensidad. La ansiedad y confusión mental son comunes en este

periodo. La hiperpirexia con temperaturas mayores de 40°C son posibles, acompañado por convulsiones. La sudoración puede estar presente aun cuando la fiebre es baja. El pulso y respiración son rápidas. Las náuseas, vómitos y diarrea aumentan en severidad y el paciente puede presentar tos.

Al examen físico se puede palpar bazo de tamaño aumentado al igual que el hígado y el paciente puede presentar ictericia. En el laboratorio a menudo se encuentra albumina en la orina. Adicionalmente, el paciente puede tener anemia con leucopenia y monocitosis.

La Coagulopatía Intravascular Diseminada (CID) con sangrado espontaneo puede ocurrir, pero no es frecuente. Si se diagnostica e inicia el tratamiento precozmente con un medicamento apropiada la infección se reduce y el paciente se recupera. Sin embargo, si no se trata al paciente, síntomas de Paludismo grave pueden comenzar a aparecer. Estos incluyen dolor de cabeza intensa, postración que puede llegar a coma y síntomas neurológicos que pueden simular meningitis, epilepsia, delirio agudo, intoxicación etc.

Estos son debidos al bloqueo de los capilares sanguíneos por eritrocitos parasitados. Síntomas gastrointestinales puede imitar disentería o cólera. El dolor abdominal y deshidratación puede acompañar la defecación con sangre y mucus así como vómitos. Se puede presentar hipoglicemia, fallo renal agudo con anuria puede llevar a la muerte debido a fallo renal, CID o edema pulmonar.

5.7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL *P. VIVAX*

La presentación de la enfermedad causada por una infección por *P. vivax* va de la carga parasitaria asintomática, a la enfermedad no complicada hasta al Paludismo grave y mortal.

El diagnóstico del Paludismo por *P. vivax* puede resultar difícil porque puede ocurrir con baja densidad parasitaria , menor que el umbral por detección microscópica; y también porque los parásitos pueden estar confinados en el bazo y la médula ósea, donde no se detectan con los métodos diagnósticos actuales, y puede estar oculta una gran cantidad de parásitos, que puede asociarse a enfermedad grave.

En las personas no inmunes, el Paludismo por *P. vivax* da lugar a una fiebre paroxística bien definida con una periodicidad de 24 o 48 horas, generalmente precedida de escalofríos. Otros síntomas y signos consisten en cefaleas, anorexia, dolor corporal, dolor abdominal, tos, diarrea, ansiedad, delirio y anemia.

Las características de la fiebre y otras manifestaciones clínicas no permiten distinguir el Paludismo por *P. vivax* del Paludismo por *P. falciparum* ni de otras causas de enfermedad febril; para establecer el diagnóstico es esencial una prueba parasitológica (gota gruesa).

El Paludismo por *P. vivax* causa anemia grave, particularmente en pacientes pediátricos y en caso de infecciones prolongadas, no tratadas o recurrentes. También se ha asociado a la desnutrición en los niños, así como al aborto espontáneo y al retraso del crecimiento intrauterino en embarazadas. La enfermedad aguda por *P. vivax* se ha asociado asimismo con Paludismo grave y mortal.

El espectro de los síndromes graves descritos con *P. vivax* es similar al observado con *P. falciparum*, Las manifestaciones clínicas del Paludismo grave por *P. vivax* incluyen la anemia grave (hemoglobina < 5 mg/dl), trombocitopenia, edema agudo de pulmón y, con menos frecuencia, Paludismo cerebral, pancitopenia, ictericia, rotura esplénica, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda y choque. El coma y otras complicaciones neurológicas son raras, a diferencia de lo que ocurre con el Paludismo grave por *P. falciparum*.

Las comorbilidades contribuyen de forma importante a las complicaciones graves. El Paludismo grave por *P. vivax* se caracteriza por una menor parasitemia sanguínea que la observada en los casos graves de Paludismo por *P. falciparum*. Al contrario de lo que ocurre en la infección por *P. falciparum*, la patogénesis relacionada con *P. vivax* no se asocia a una obstrucción microvascular significativa por eritrocitos parasitados en órganos vitales. No obstante, la parasitemia baja puede enmascarar un secuestro de parásitos fuera del sistema vascular (por ejemplo, en el bazo) que podría explicar la aparición de síndromes graves con niveles de parasitemia relativamente bajos.

La gravedad de la anemia observada con parasitemias bajas también puede deberse a los efectos acumulativos de múltiples recidivas de *P. vivax*.

5.8. PALUDISMO EN NIÑOS (27)

Las características clínicas de paroxismos de Paludismo que se observan en adultos no-inmunes no son las mismas en niños. En niños no –inmunes, muchas de las características clínicas clásicas son enmascaradas, el niño comienza con decaimiento del estado general, inapetencia y malestar general.

La palidez cutánea puede ocurrir y los casos severos pueden tener una palidez de las uñas, conjuntivas y pueden presentar cianosis. Cuando la temperatura corporal sube, puede tener sed intensa; en los lactantes, rechazo alimentario. Pueden presentar vómitos, diarrea y distensión abdominal pudiendo ser mal interpretado como Gastroenteritis. Mientras que los síntomas respiratorios (Taquipnea, dificultad para respirar, tos) podrían sugerir una Neumonia. Las convulsiones son frecuentes aun cuando la temperatura no es muy elevada. Pueden tener hepatomegalia y esplenomegalia. En las infecciones con *P. falciparum*, la anemia severa puede ocurrir debido a la invasión de muchos eritrocitos, provocando hipoxia para muchos órganos vitales, tales como el cerebro, hígado, riñones, medula ósea resultando en complicaciones asociadas con dicho parasito. Las complicaciones por *P. vivax* y *P. knowlesi* son semejantes a los de *P. falciparum* salvo por los niveles de densidad parasitaria e ictericia en *P. knowlesi*.

La gravedad y el curso clínico; dependen de la especie y cepa del parásito, así como la edad, la Inmunidad específica contra el Paludismo, el estado nutricional del niño, y la exposición previa a un tratamiento antimalárico. Los niños con alta parasitemia periférica (> 4-5% eritrocitos infecta-dos) tienen un mayor riesgo de Paludismo grave y muerte. No existen características clínicas que permitan diferenciar Paludismo grave de otras infecciones severas en niños, como con-ciencia deteriorada (postración o coma), convulsiones, dificultad respiratoria, anemia grave, hi-poglucemia, acidosis metabólica y la hiperlactavemia son características clínicas laboratoriales del Paludismo grave por falciparum en niños.

Dado que la Paludismo grave es multisitemica, los niños con frecuencia presentan más de una de las clásicas formas clínicas: Paludismo cerebral, distres respiratorio, Anemia severa, hipoglucemia. Si no es posible confirmar el diagnóstico de Paludismo de inmediato y no se puede realizar la punción lumbar, por cualquier causa, se recomienda iniciar antibioterapia apropiada para meningitis bacteriana.

5.9. PALUDISMO EN EMBARAZADAS

Los efectos de la Paludismo durante el embarazo depende del grado de inmunidad que se ha alcanzado y de paridad. Las recaídas y recrudescencia son comunes en el embarazo, probablemente debido a la inmusupresión que ocurre con el estado de embarazo. La Paludismo puede exacerbar la anemia y la hipoglicemia puede complicar la enfermedad durante el embarazo. La infección placentaria puede asociarse con un bajo peso al nacer, particularmente en la primíparas infectadas por *P. vivax* y esta además se relaciona con la anemia materna, bajo peso al nacer.

La Paludismo por *P. falciparum* en embrazadas es grave perjudicial para el feto debido a la disrupción del flujo sanguíneo materno fetal e intercambio de sustrato metabólico por parásitos atrapados en la placenta.

5.10. PALUDISMO CONGÉNITO

Se define como la Paludismo en el recién nacido adquirida directamente de la madre, ya sea intraútero o durante el parto. En zonas endémicas solo se considerará congénita aquella diagnosticada durante la primera semana de vida.

Existe un mayor susceptibilidad de infección para *P. falciparum* y *P. vivax* durante la gestación, especialmente en primigestas y durante el segundo trimestre del embarazo. Parece que el riesgo de transmisión disminuye cuanto mayor sea la paridad debido al incremento de anticuerpos adquiridos.

El riesgo de transmisión vertical, se considera bajo, sobre todo en hijos de madres con inmunidad previa (0,1-1,5%). Esto se debe principalmente a la inmunidad pasiva adquirida por paso de anticuerpos maternos vía transplacentaria. Por el contrario, en madres no inmunes, en las que el paso transplacentario de anticuerpos es escaso, la tasa de infección congénita se eleva hasta el 7-10%.

La mayoría de los neonatos con Paludismo congénita están asintomáticos al nacimiento, apareciendo la clínica entre las 14 horas y 8 semanas de vida (más precoz en zonas endémicas). La clínica es variable: fiebre, irritabilidad, rechazo del alimento, fallo de medro, hepatoesplenomegalia, distrés respiratorio, ictericia. letargia, deposiciones diarreicas y palidez, así como alteraciones analíticas como anemia hemolítica, reticulocitosis y plaquetopenia. El Paludismo congénito debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal tardía y de otras infecciones de

transmisión vertical STORCH (sobretodo en hijos de madres procedentes de zonas endémicas de Paludismo independientemente de si han sido sintomáticas o no durante la gestación). (9)

5.11. PALUDISMO COMPLICADO Y GRAVE

El Paludismo grave puede resultar de una infección con *P. falciparum*, que es la causa de la mayoría de casos graves mundialmente pero también por infecciones por *P. vivax* y *P. knowlesi*, este último principalmente en Malasia (Borneo) donde hay transmisión de este parásito.

5.12. PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

Se define la Paludismo grave por *P. falciparum* en un paciente que presenta **1 o más de 12** signos siguientes, **en ausencia de otra causa identificada y con presencia de parásitos asexuales de *Plasmodium falciparum.*** Las manifestaciones de gravedad son:

Cuadro 3: Manifestaciones de gravedad de Paludismo por *Plasmodium Falciparum*

1. **Alteración de la conciencia:** Score Glasgow <11 en adultos; Score Glasgow modificado para niños<11
2. **Postración:** debilidad generalizada que impide la incorporación sin ayuda.
3. **Convulsiones multiples:** > 2 episodios en 24 horas
4. **Acidosis:** Déficit de base > 8 mEq/L o si no esta disponible, nivel plasmático de bicar-bonato de < 15 mmol/L o lactato plasmático venoso ≥ 5 mmol/L. Acidosis severa se manifiesta clínicamente como distres respiratoria.*
5. **Hipoglicemia:** Glucosa en sangre o plasma (< 40 mg/dL)
6. **Anemia severa malarica:** Hemoglobina ≤ 5 g/dL o hematocrito ≤ 15% en niños < 12 años de edad, en adultos hemoglobina < 7 g/dL y hematocrito < 20%, con cuenta para-sitaria > 10 000/ µL, para ambos grupos etarios.
7. **Falla Renal:** Creatinina en Plasma o Suero (3 mg/dL) o Urea sangre.*
8. **Ictericia:** Bilirrubina en Plasma o Suero (3 mg/dL) con parasitemia > 100 000/ µL
9. Edema agudo de pulmón: Confirmado radiológicamente o Saturación de Oxigeno < 92% en aire con frecuencia respiratoria aumentada en adultos > 30/min, muchas veces con tiraje y crepitantes al auscultar, en pediatría evaluar de acuerdo a la edad.
10. **Sangrados significativos:** Incluye sangrado recurrente o prolongado de nariz, gingivorragia o sitios de venopuncion; hematemesis o melena.
11. **Choque:** Compensado se define como relleno capilar ≥ 3 s o extremidades frías sin hipotensión. Descompensado se define como presión sistólica < 70 mm Hg en niños o < 80 mm Hg en adultos, con evidencia de perfusión afectada (relleno capilar prolongado)
12. **Hiperparasitemia:** Parasitemia por P. falciparum > 10%.

Fuente: Tratamiento del Paludismo grave.OMS. 2012.

***Utilizar valores de referencia para la edad para los niños.**

Paludismo Severo por *P. vivax:*

Similar *P. falciparum* pero sin importar umbrales de densidades parasitarias.

Paludismo Severa por *P. knowlesi:*

Similar para el *P. falciparum* pero con **dos diferencias:**

- Hiperparasitemia: densidad parasitaria > 100 000/µL
- Ictericia y densidad parasitaria > 20 000/µL.

VI. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

El diagnóstico de Paludismo por el laboratorio se basa en la detección del parásito en sangre, identificación de la especie parasitante, estadios presentes y la densidad parasitaria.

La exploración microscópica de la gota gruesa constituye la técnica Gold Estándar en el diagnóstico de esta patología, realizada a partir de una muestra de sangre periférica coloreada con tinción de Giemsa.

1. En el momento de la toma de muestra, el paciente debe contar con la ficha de Síndrome Febril Agudo (u otra diseñada para tal uso) completa y correctamente llenada por el médico.

2. A todo caso sospechoso de Paludismo se le debe realizar la observación microscópica de una muestra de sangre (gota gruesa y extendido fino) cumpliendo con los lineamientos de bioseguridad.

3. El diagnóstico microscópico de muestras obtenidas se debe efectuar dentro de las primeras 24 horas desde la toma de muestra.

4. En toda muestra en la que se identifique la presencia de parásitos *Plasmodium spp.* se debe estimar la densidad parasitaria.

5. Para informar una muestra como negativa, el diagnóstico microscópico de la gota gruesa coloreada se debe efectuar con la observación de 500 campos (objetivo de inmersión 100X) y de 800 campos para el extendido fino.

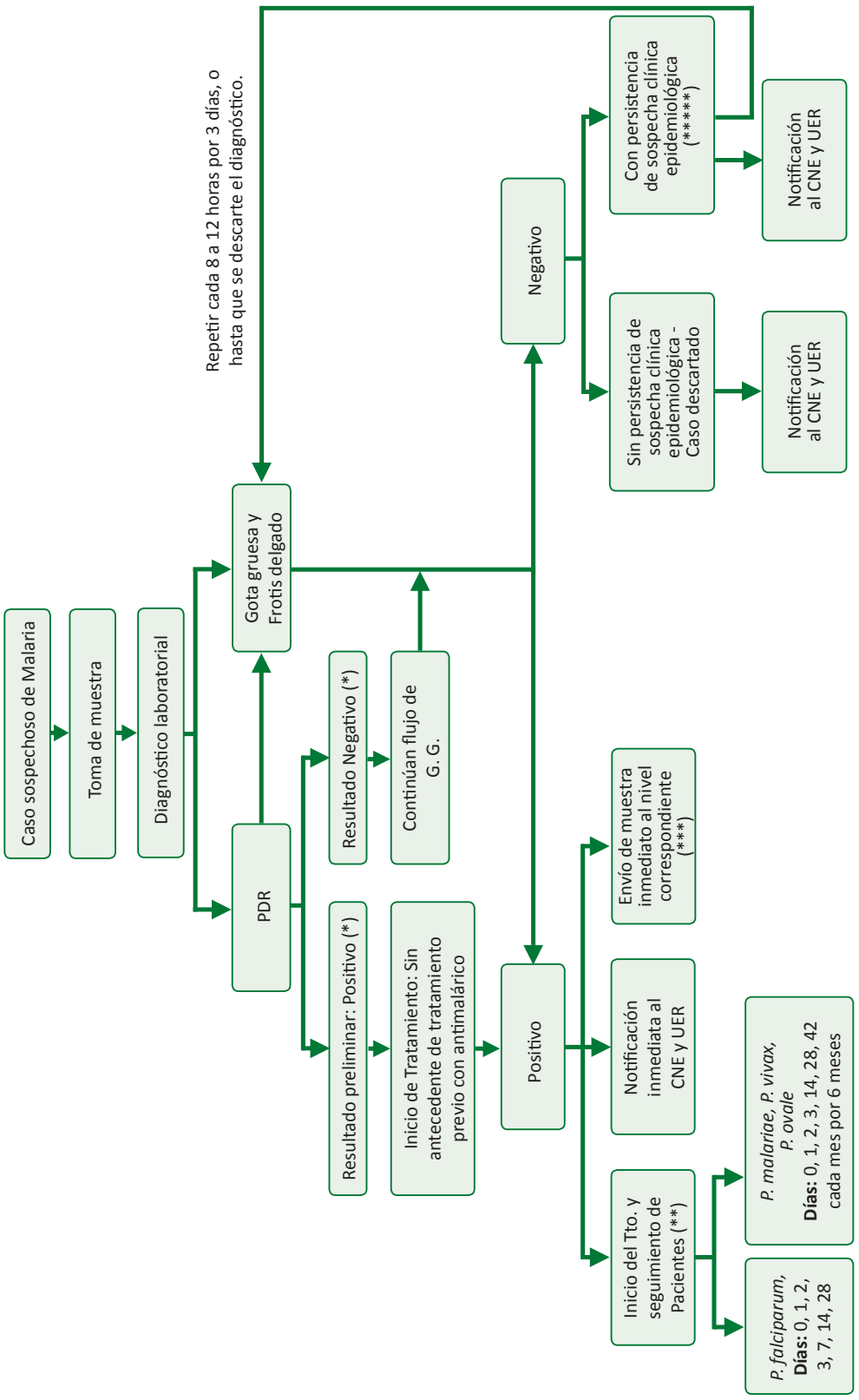
6. El resultado del diagnóstico microscópico del Paludismo debe registrarse inmediatamente en los formularios establecidos y enviado a la Unidad Epidemilógica Regional (UER) y al Centro Nacional de Enlace (CNE) .

7. El control de calidad del diagnóstico microscópico del Paludismo debe realizarse bajo las modalidades de revisión de láminas diagnosticadas y evaluación del desempeño a cargo del LCSP y de acuerdo a la Guía para el diagnóstico de la Paludismo por el laboratorio.

8. Cuando exista disponibilidad de otras pruebas diagnósticas aprobadas por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, se utilizarán en situaciones operativas que lo ameriten. Las pruebas se utilizarán para aumentar la rapidez en la entrega de resultados, en estudios especiales (pruebas de diagnóstico rápido o PDR) o para aumentar la sensibilidad/especificidad del diagnóstico (técnica reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

9. Toda institución que utilice las PDR en el diagnóstico de Paludismo debe realizar de manera conjunta la toma y/o examinación de la gota gruesa.

Figura 2: Flujograma para el diagnóstico laboratorial, tratamiento y notificación del Paludismo



* El informe del resultado de la PDR es premilinar. Útil sobre todo en casos positivos, a fin de acelerar el inicio del tratamiento.
** La toma de muestra para el control del tratamiento es realizado por auxiliares de evaluación o colaboradores voluntarios o personal del laboratorio, y las muestras serán remitidas al laboratorio más cercano, indicando a que control corresponde.
*** Las muestras enviadas son las láminas de gota gruesa y extendido fino, y sangre con EDTA o en papel de filtro.
**** La muestra enviada son las láminas de cada paciente, según el porcentaje establecido en capítulo de control de calidad.
***** Si persiste la sospecha se debe repetir la toma de muestra y examinación de la gota gruesa cada 8 o 12 horas por un mínimo de tres días y remitir una muestra de sangre con EDTA o papel de filtro para confirmación por pruebas moleculares.

Fuente: Modificado de la Guía para el Diagnóstico de Malaria por Laboratorio. Laboratorio Central de Salud Pública. Marzo, 2017.

VII. TRATAMIENTO DEL PALUDISMO SIN COMPLICACIONES (28, 29)

Se recomienda, antes de iniciar el tratamiento, la confirmación parasitológica por microscopía en todos los pacientes sospechosos de Paludismo, dentro de las 24 horas de notificado el caso.

En la Paludismo sin complicaciones el objetivo es curar la infección con la mayor prontitud posible En este caso, **cura** se define como la eliminación de los parásitos causantes de la enfermedad. De esta manera se previene la progresión a la forma grave y la morbilidad adicional asociada al fracaso terapéutico. En la evaluación del tratamiento es necesario hacer un seguimiento de los pacientes (ver apartado seguimiento de pacientes).

7.1. TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR *P. VIVAX* Y *P. OVALE* SIN COMPLICACIONES

El *Plasmodium vivax* y *P. ovale* es un parásito que responde bien al tratamiento con cloroquina, en zonas en donde no se han reportado resistencia a la misma, o un Tratamiento Combinado basado en la Artemisina (TCA) en áreas donde *P. vivax* sea resistente a la cloroquina.

La cloroquina elimina tanto a las formas del estadio eritrocítico (merozoítos y esquizontes) como a las formas sexuadas (gametocitos). El esquema de tratamiento puede observarse en la cuadro 4.

Para prevenir las recaídas, el tratamiento completo del Paludismo por *P. vivax* y *P. ovale* debe incluir un régimen diario de primaquina durante 14 días (exceptuando personas con deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD)). La cloroquina y primaquina se inician desde el primer dia.

La dosis diaria de cloroquina es de 25mg/kg, hasta un límite de 1.500mg de cloroquina base. La dosis diaria de primaquina es de 0.25mg/kg de peso por 14 días.

1er día: 10 mg/kg./peso

2do día: 10 mg/kg./peso

3er día: 5 mg/kg./peso

Cuadro 4: Esquema de tratamiento para *P. vivax* y *P. ovale*

Drogas, dosis e intervalos por grupos etarios	CLOROQUINA * (3días)			PRIMAQUINA ** (1 a 14 días)	
	1º día	2º día	3º día	Dosis diaria de comprimidos	
	Nº COMP.	Nº COMP.	Nº COMP.	Adultos	Niños
Menor de 6 meses	¼	¼	¼	-	-
De 6 a 11 meses	¼	½	½	-	½
De 1 a 2 años	1	½	½	-	½
De 3 a 6 años	1	1	1	-	1
De 7 a 11 años	2	1 ½	½	-	2
De 12 a 14 años	3	2	2	1	-
De 15 o más año	4	3	3	1	-

Fuente: Tratamiento de la Paludismo. OMS. 2012

*Comprimidos con 150mg/base
**Comprimidos para adultos con 15mg/base Comprimidos para niños con 5mg/base

Personas que no pueden tomar primaquina:

- Mujeres embarazadas y madres lactantes.
- Niños menores de seis meses de edad.
- Personas con discapacidad en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

7.2. TRATAMIENTO EN PERSONAS QUE NO PUEDEN TOMAR PRIMAQUINA

Tratamiento en mujeres embarazadas

Las embarazadas deben tomar la dosis completa de cloroquina (150 mg/base) diaria durante tres días de tratamiento (4-3-3), administrar luego dos comprimidos de cloroquina semanalmente, según cuadro Nº 5: **Luego del parto administrar el tratamiento radical con primaquina con la finalidad de** prevenir recaídas debido a la reactivación de los hipnozoítos que se quedaron en el hígado.

Cuadro 5: Esquema de tratamiento para *P. vivax* y *P. ovale* en embarazadas y mujeres lactantes

Drogas, dosis e intervalos por grupos etarios	CLOROQUINA * (3días)			CLOROQUINA * (1 vez por semana) Hasta el parto y 6 meses de lactancia
	1º día	2º día	3º día	
	Nº COMP.	Nº COMP.	Nº COMP.	Nº COMP.
Embarazadas y mujeres lactantes	4	3	3	2

Fuente: Tratamiento de la Paludismo. OMS. 2012

Tratamiento en niños menores de seis meses de edad

Cuadro 6: Esquema de tratamiento para *P. vivax* y *P. ovale* en niños menores de seis meses.

Drogas, dosis e intervalos por grupos etarios	CLOROQUINA * (3días)		
	1º día	2º día	3º día
	Nº COMP.	Nº COMP.	Nº COMP.
Menor de 6 meses	¼	¼	¼

Fuente: Tratamiento de la Paludismo. OMS. 2012

Tratamiento en personas con deficiencia de la Enzima Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD)

Para reducir el riesgo de hemólisis de las personas que tienen deficiencia de G6PD, un tratamiento de primaquina intermitente de 0,75 mg base/kg de peso corporal por semana durante 8 semanas se puede dar, bajo supervisión médica. Aunque el régimen ha sido recomendado por 50 años, se han realizado relativamente pocos estudios de su eficacia o seguridad. La decisión de dar o retirar la primaquina debe depender de la posibilidad de que el tratamiento este bajo estrecha supervisión médica, con fácil acceso a los servicios de salud con servicios de transfusión de sangre.

7.3. TRATAMIENTO RADICAL DE INFECCIONES POR *P. MALARIAE*

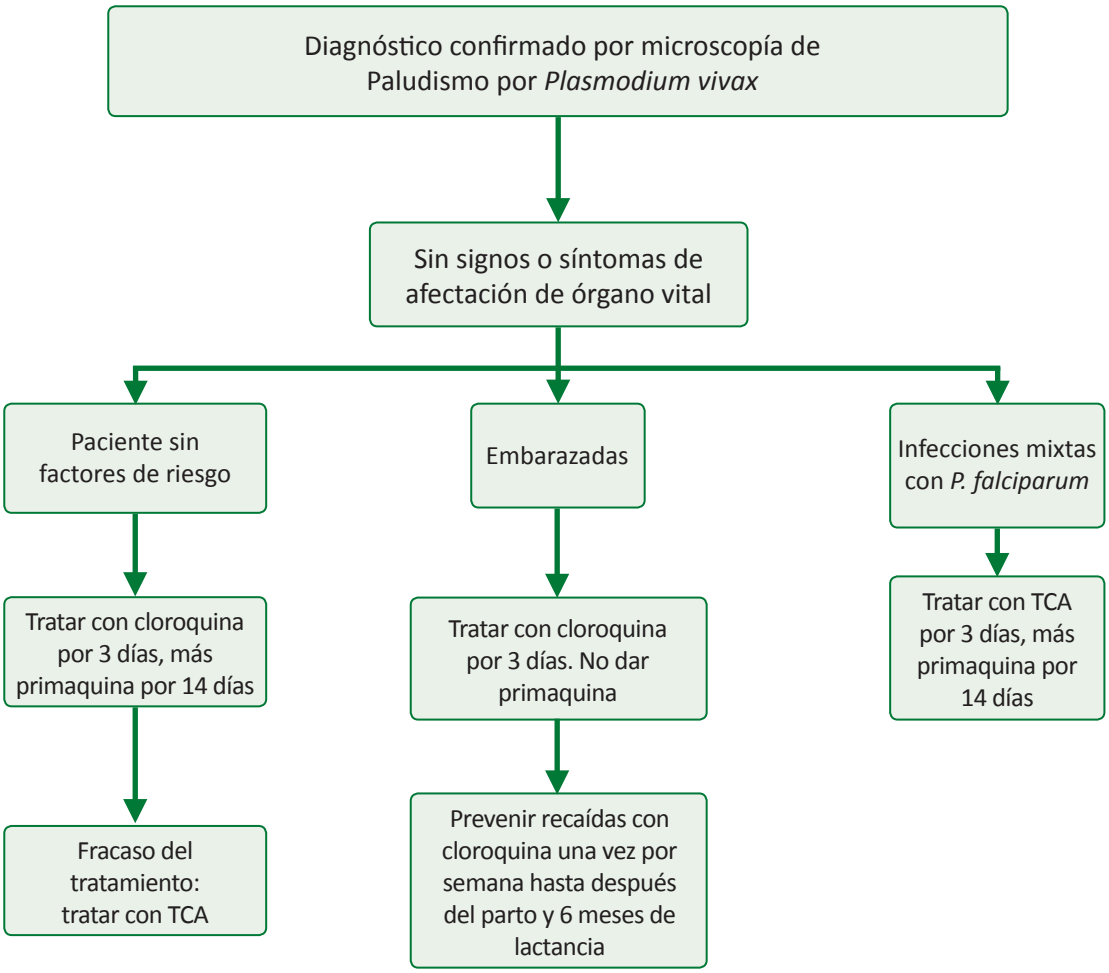
El *Plasmodium malariae* es un parásito que responde bien al tratamiento con cloroquina, la misma que elimina tanto a las formas del estadio eritrocítico (merozoítos y esquizontes) como a las formas sexuadas (gametocitos). El esquema de tratamiento puede observarse en la siguiente tabla:

Cuadro 7: Tratamiento radical de infecciones por P. malariae

Drogas, dosis e intervalos por grupos etarios	CLOROQUINA * (3días)		
	Dosis diaria en comprimidos		
	1º día	2º día	3º día
Menor de 6 meses	¼	¼	¼
De 6 a 11 meses	¼	½	½
De 1 a 2 años	1	½	½
De 3 a 6 años	1	1	1
De 7 a 11 años	2	1 ½	1½
De 12 a 14 años	3	2	2
De 15 o más años	4	3	3

Fuente: Tratamiento de la Paludismo. OMS. 2012

Figura 3: Algoritmo de tratamiento para *P. Vivax*



Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015

7.4. TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR *P. FALCIPARUM* SIN COMPLICACIONES

Actualmente para contrarrestar la amenaza de la resistencia de *P. falciparum* a las monoterapias y mejorar los resultados del tratamiento, la OMS recomienda utilizar tratamientos combinados con artemisinina TCA para el Paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones.

Aunque en los últimos años ha crecido sustancialmente la evidencia que confirma los beneficios de las combinaciones con derivados de la artemisinina, hay todavía una considerable variabilidad geográfica respecto de la eficacia de las opciones de TCA disponibles, lo que pone de relieve la importancia de que los países vigilen regularmente la eficacia de los TCA utilizados para cerciorarse de que se estén administrando las opciones apropiadas.

En resumen, las opciones de tratamiento combinado con artemisinina (TCA) actualmente recomendadas para el tratamiento del Paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones son las siguientes: Artemether más Lumefantrine; Artesunato más Amodiaquina; Artesunato más Mefloquina; Artesunato más sulfadoxina/pirimetamina; y Dihidroartemisinina más piperaquina.

En Paraguay, el tratamiento de infecciones por *P. falciparum* sin complicaciones se basa en TCA (Arthemeter 20 mg, mas Lumefantrine 120mg, mas una dosis de primaquina 0.25mg/kg). Esta estrategia se recomienda cuando la transmisión es muy baja y la cobertura de la Paludismo con tratamiento TCA es muy alta.

La artemisinina y sus derivados no deben usarse como monoterapia.

La primaquina genera metabolitos intermedios reactivos oxidantes y causa hemolisis variable en individuos deficientes de G6PD. La severidad de la anemia hemolítica depende de la dosis de primaquina y la variante de la enzima G6PD. Afortunadamente, la primaquina es eliminada rápidamente por lo que la hemólisis es autolimitada, una vez que la droga se suspende. No hay necesidad de evaluar la G6PD al administrar primaquina a la dosis indicada de 0.25 mg/kg.

Cuadro 8: Tratamiento de las infecciones por *P. falciparum*

Grupos etarios	COARTEM 20/120 (Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg) por 3 dias					
	1º día		2º día		3º día	
	1ª-dosis	2ª dosis (*)	1ª-dosis (**)	2ª dosis (**)	1ª-dosis (**)	2ª dosis (**)
Adulto y Niños a partir de 35 Kg	4 comp.	4 comp.	4 comp.	4 comp.	4 comp.	4 comp.
De 25 Kg a menos de 35 Kg.	3 comp.	3 comp.	3 comp.	3 comp.	3 comp.	3 comp.
De 15 kg. A menos de 25 Kg.	2 comp.	2 comp.	2 comp.	2 comp.	2 comp.	2 comp.
De 5 Kg. A menos de 15 Kg.	1 comp.	1 comp.	1 comp.	1 comp.	1 comp.	1 comp.

Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015.

(*) La 2da dosis se debe administrar a las 8 horas de la 1era dosis
(**) La 3ra. Dosis se debe administrar a las 12 horas de la 2da dosis, y las siguientes cada 12 horas.
Ejemplo: Paciente que inicia tratamiento a las 12:00 am, la 2da dosis debe administrar a las 20:00 hs, la 3ra dosis a la 08:00 hs y 20:00hs del dia 2 y 3. Además se debe añadir al tratamiento primaquina para reducir la transmisibilidad.

Reducción de la transmisibilidad

La primaquina que elimina los hipnozoitos del *P. vivax* también puede eliminar los gametocitos (fase sexual de los parásitos) de *P. falciparum*, que son infecciosos para los mosquitos vectores, y transmiten la infección a través de la picadura a humanos. Con el tratamiento gametocida con primaquina se pretende interrumpir el ciclo de transmisión del Paludismo.

Cuadro 9: Tratamiento gametocida de las infecciones por *P. falciparum*

Drogas, dosis e intervalos por grupos etarios	PRIMAQUINA * (3días)	
	Dosis diaria en comprimidos	
	Adultos	Niños
Menor de 6 meses	-	-
De 6 a 11 meses (5 a 9 kg)	-	1
De 1 a 3 años (10 a 14 kg)	-	1
De 4 a 8 años (15 a 24 kg)	-	1 ½
De 7 a 11 años (25 a 34 kg)	-	2
De 12 a 14 años (35 a 49 kg)	1	-
De 15 o más años (≥ 50 Kg)	1	-

Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015.

*Comprimidos para adultos con 15mg/base Comprimidos para niños con 5mg/base

Como resultado, la OMS recomienda el uso de la primaquina en conjunto con el TCA para el tratamiento del *P. falciparum*.

7.5. TRATAMIENTO DEL PALUDISMO POR *P. FALCIPARUM* SIN COMPLICACIONES EN GRUPOS ESPECIALES.

Para el tratamiento de pacientes que pertenecen a grupos especiales con Paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones, deben ser remitidos a centros de referencia de tercer nivel de complejidad.

7.5.1. Embarazadas y lactantes

7.5.1.1. Primer trimestre:

Quinina más clindamicina durante 7 días (si este tratamiento fracasa se aconseja artesunato más clindamicina durante 7 días).

Se indica un TCA solo si es el único tratamiento disponible, o si falla el tratamiento de 7 días con quinina más clindamicina, o si hay incertidumbre acerca del cumplimiento de un tratamiento de 7 días.

7.5.1.2. Segundo y tercer trimestre

Se indica un TCA de reconocida eficacia en el país o la región, o artesunato más clindamicina durante 7 días o quinina más clindamicina durante 7 días. En Paraguay se dispone de artemether y lumefantrine.

7.5.1.3. Mujeres que amamantan

Las mujeres que amamantan deben recibir tratamiento antimalárico estándar (incluidos los TCA) salvo dapsona, primaquina y tetraciclinas, que deben evitarse durante la lactancia.

7.5.1.4. Lactantes y niños pequeños

Se indica un TCA para el tratamiento de primera línea de lactantes y niños pequeños, vigilando por que se administre la dosificación exacta y se retenga la dosis administrada.

La derivación de niños pequeños que no puedan ingerir los medicamentos antimaláricos de manera fiable está indicada a centros de referencia de tercer nivel de complejidad.

7.5.2. Viajeros no inmunes que regresan a países no endémicos

Los viajeros que adquieren paludismo son personas a menudo no inmunes que viven en países endémicos con poca o ninguna transmisión o son visitantes de países no endémicos que viajan a zonas con transmisión de la malaria. Ambos están en mayor riesgo de malaria severa. En un país donde la malaria es endémica, deben ser tratados de acuerdo con la política nacional, proporcionando el tratamiento recomendado que tiene una tasa de curación recientemente probada > 90%. Si el paciente ha tomado quimioprofilaxis, la misma medicina no debe utilizarse para el tratamiento.

En Paraguay se dispone de artemether y lumefantrina.

7.5.3. Pacientes infectados por VIH

El empeoramiento de la inmunosupresión relacionada con el VIH puede llevar a manifestaciones más severas de paludismo. En mujeres embarazadas infectadas por el VIH, se aumentan los efectos adversos del paludismo placentario en el peso al nacer.

Estudios realizados han demostrado que hay mayor exposición a la lumefantrina con tratamiento antirretroviral basado en lopinavir-ritonavir, pero sin consecuencias adversas. Por el contrario, el tratamiento antirretroviral basado en efavirenz se asoció con dos a cuatro veces descenso en la exposición a lumefantrina en voluntarios sanos y adultos y niños infectados por paludismo, con aumento de las tasas de malaria recurrente después del tratamiento

Existe actualmente insuficiente información para modificar las recomendaciones de tratamiento del paludismo general para los pacientes con VIH/SIDA. Para el tratamiento de un paciente con VIH y co-infeccion de paludismo se debe remitir a un centro de referencia de tercer nivel de complejidad.

7.5.4. Pacientes desnutridos

Aunque hay muchas razones por las cuales la farmacocinética de los antimaláricos en los pacientes desnutridos puede ser diferente, actualmente los datos son insuficientes para modificar las recomendaciones vigentes sobre dosificaciones en mg/kg de peso corporal.

7.5.5 Adultos obesos y corpulentos

Los adultos corpulentos están en riesgo de recibir menor dosificación por edad o en tratamientos basados en el peso adulto. En principio, la dosificación debe basarse en alcanzar la dosis máxima objetivo mg/kg de peso para cada régimen de antimalárico.

En los pacientes obesos, a menudo se distribuyen menos férmcos a la grasa que a otros tejidos; por lo tanto, se debe dosificar sobre la base estimada de la masa magra corporal, peso corporal ideal. Los pacientes que son pesados pero no obesos requieren la misma dosis de mg/kg de peso que pacientes más livianos.

La masa corporal magra = Peso × (100 - % grasa corporal). Para estimar el porcentaje de grasa corporal los valores referenciales son: en hombres con normopeso hasta 20%, sobrepeso 20.1-25%, obesidad > 25.1%; en mujeres con normopeso hasta 30.0%, sobrepeso 30.1 - 35.0%, obesidad >35.1%.(Guía de manejo clínico de malaria OMS 2015.

7.6. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL PALUDISMO POR *P. FALCIPARUM* SIN COMPLICACIONES EN GRUPOS ESPECIALES

En grupos especiales de niños menores de 6 meses y mujeres embarazadas durante el primer trimestre el tratamiento recomendado es quinina y clindamicina, las dosis se observa en el cuadro nº 8. Actualmente el pais no dispone de estos fármacos (quinina y clindamicina por vía oral). El farmacio de segunda línea a usarse en el país es el artesunato en las dosis prescritas para paludismo grave (ver dosis en sección correspondiente).

Cuadro 10: Tratamiento del Paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones en grupos especiales.

Edad/Peso	Número diario de comprimidos o dosis		
	1ro, 2do y 3er día		4to y 5to día
	Quinina	Clindamicina	Clindamicina
< 6 meses 1 a 4 kg	¼ (mañana) ¼ (noche)	¼(mañana) ¼ (noche)	¼ (mañana) ¼ (noche)
Embarazadas de 12-14 años (30-49 kg)	1 ½ (mañana) 1 (noche)	½ (cada 6 horas)	½ (cada 6 horas)
Embarazadas ≥ 15 años (≥ 50 kg)	2 (mañana) 3(noche)	1 (cada 6 horas)	1 (cada 6 horas)

Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015.

7.7. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES MIXTAS POR *P. FALCIPARUM* Y *P. VIVAX*

En el caso de las infecciones mixtas de *P. falciparum* y *P. vivax* se recomienda utilizar el esquema de tratamiento recomendado para *P. falciparum* y añadir primaquina durante 14 días. La siguiente tabla muestra como deben ser tratadas las infecciones mixtas.

Cuadro 11:Tratamiento de Infecciones mixtas por *P. falciparum* y *P. vivax*

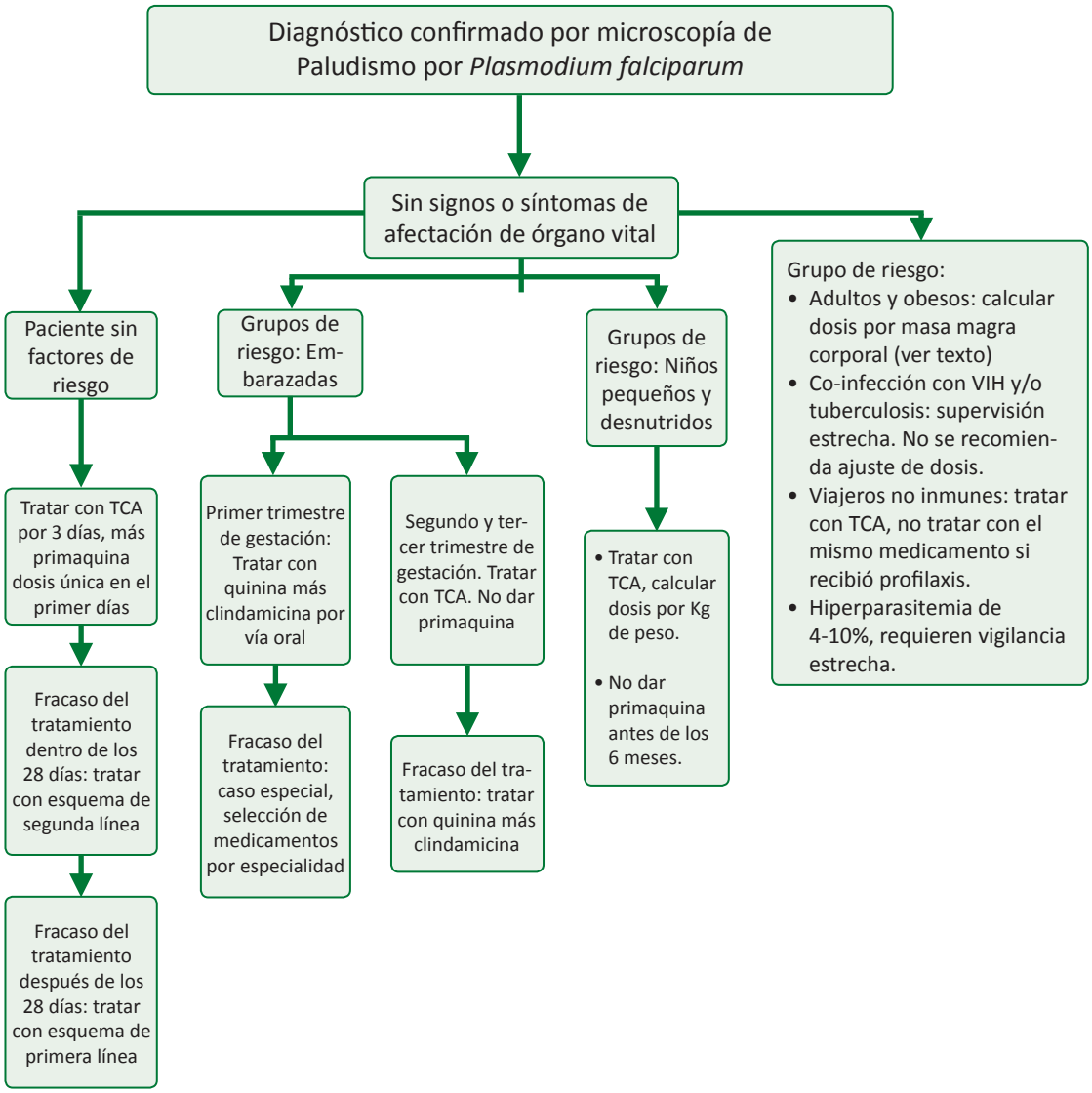
Edad/Peso	Número diario de comprimidos		
	COARTEM 20/120 (Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg)	* Primaquina	
	Del 1º a 3º día 2 veces al día	Del 1º -14º día	
		Adulto	Niños
≥ 6 meses (5 a 9 kg)	1		1
1-3 años (10 a 14 kg)	1		1
4-8 años (15 a 24 kg)	2		1 ½
9-11 años (25 a 34 kg)	3		2
12-14 años (35 a 49kg)	4	1	
≥ 15 años (≥ 50 kg)	4	1	

Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015.

*Comprimidos para adultos con 15mg/base Comprimidos para niños con 5mg/bas

Debido a la aparición de resistencias a los medicamentos antipalúdicos, fundamentalmente por parte del *P. falciparum*, aunque también del *P. vivax,* es necesario estar alerta cuando se realice el seguimiento del paciente o si el paciente presenta mas de un episodio de paludismo en un periodo de tiempo compatible con el período de transmisión del parásito o recidivas.

Figura 4: Algoritmo de tratamiento para *Plasmodium falciparum*



Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015.

Nota: Si no se dispone de quinina o clindamicina , usar artesunato en la dosis prescrita para paludismo grave.

7.8. TRATAMIENTO DEL PALUDISMO GRAVE

Objetivo terapéutico: el objetivo principal del tratamiento del paludismo grave el de evitar la muerte del paciente. Los objetivos secundarios son la prevención de discapacidades y la prevención de recrudescencia de la infección.

La muerte por Paludismo grave ocurre frecuentemente dentro de horas del ingreso al hospital, es importante alcanzar altas concentraciones terapéuticas de antimalárico lo más rápido posible. El manejo del Paludismo severo se compone principalmente de un asesoramiento clínico del paciente, tratamiento antimalárico especifico, tratamiento adicional y cuidados de soporte.

El *paludismo grave* es una emergencia médica se sugiere los siguientes pasos: (1)

- Asegurar la vía aérea abierta en pacientes inconscientes y evaluar la respiración y la circulación.
- Pesar al paciente o estimar el peso corporal, para que los medicamentos, incluyendo antipalúdicos y fluidos, puedan administrarse adecuadamente.
- Ingresar al paciente a una unidad de cuidados intensivos, con control de enfermería, para que pueda ser vigilado continuamente.
- Canalizar una vía intravenosa
- Realizar una evaluación clínica rápida, prestando especial atención al estado general y al nivel de consciencia, tensión arterial, frecuencia y profundidad de la respiración y palidez. Bus-car rigidez de la nuca y exantemas para descartar diagnósticos alternativos. Incluir un registro de la puntuación del coma, se recomienda la escala de coma de Glasgow para los adultos, y la de Glasgow simple modificada para niños.
- Realizar el diagnóstico parasitológico de paludismo por microscopia.
- Medir la glucosa en sangre (prueba rápida), hematocrito o hemoglobina, y en adultos, la función renal. Tomar una muestra de sangre para cultivo bacteriano.
- Realizar punción lumbar a los pacientes inconscientes para análisis del líquido cerebroespinal para excluir meningitis bacteriana. Realizar fondo de ojo, la presencia de palidez retiniana, alteraciones vasculares o hemorragias ayuda a establecer el diagnóstico. Si hay papiledema, está contraindicada la punción lumbar.
- Realizar la notificación del caso a los niveles correspondientes.
- Iniciar tratamiento antipalúdico utilizando sólo uno de los siguientes fármacos, de acuerdo a disponibilidad del medicamento, considerando el presente orden de preferencia:

    1. Artesunato IV o IM (3 mg/kg/dosis en niños de menos de 20 Kg y 2.4 mg/kg/dosis en pacientes de más de 20 Kg). En el momento del ingreso (hora 0), a las 12 y a las 24 h, y después una vez al día hasta que el paciente pueda tomar la medicación por vía oral. La solución se diluye en 5 ml de dextrosa al 5% y se aplica en bolo por inyección intravenosa o por inyección intramuscular en el muslo anterior (no en los glúteos). La solución debe prepararse antes de cada administración y no se debe guardar.
    2. Artemeter IM, aplicar en el muslo anterior, a una dosis inicial de 3,2 mg/kg de peso y do-sis de mantenimiento de 1,6 mg/kg de peso, una vez por día.
    3. Quinina IV, dosis de carga: 20 mg sal/kg peso y dosis de mantenimiento 10 mg sal/kg peso a intervalos de 8 horas (a partir de 8 h después de la primera dosis). Si no hay ninguna mejora en la condición del paciente dentro de las 48 horas, la dosis debe reducirse en un tercio, es decir, a 10 mg sal/kg peso cada 12 horas.

La administración intravenosa rápida de quinina es peligrosa. Cada dosis de quinina parenteral debe administrarse como una infusión lenta y a velocidad controlada (generalmente diluido en dextrosa 5% e infundir en más de 4 horas). La velocidad de infusión no debe exceder 5 mg sal/kg pc por hora. Si no se puede administrar en infusión IV, la quinina se puede administrar a la misma dosis en inyección IM en la cara anterior del muslo. Cada dosis para inyección IM se diluirá en solución salina normal a una concentración de 60 a 100 mg de sal/ml, y se inyectará en dos sitios distintos para evitar la inyección de un gran volumen en un solo sitio.

7.9. MANEJO PRE-TRASLADO DE PACIENTES

Si no se dispone de las condiciones requeridas para la atención del paciente con malaria grave, administrar el tratamiento antipalúdico previo referencia, utilizando sólo uno de los siguientes fármacos, de acuerdo a disponibilidad del medicamento, considerando el presente orden de preferencia:

1. Artesunato IM, 2,4 mg/kg
2. Artemeter IM, 3,2 mg/kg
3. Quinina IM, 20 mg de sal/kg (10 mg/kg en cada muslo)

- Administrar el tratamiento antipalúdico por vía parenteral durante un mínimo de 24 h, aunque el paciente pueda tolerar la medicación oral antes. (Ver tablas 10-12)

- Monitorizar la respuesta al tratamiento con la medición de la densidad parasitaria cada 12 a 24 horas.

- Completar un curso de TCA por 3 días más primaquina dosis única para *P. falciparum* y cloroquina por 7 días más primaquina por 14 días para *P. vivax*, después de la terapia parenteral, cuando el paciente se ha recuperado y tolera la vía oral.

- La dosis de derivados de la artemisinina no debe ajustarse en pacientes con disfunción de órgano vital. Sin embargo la quinina se acumula en la disfunción grave de órgano vital. Si un paciente con malaria grave tiene lesión renal aguda que persiste o no hay ninguna mejora clínica en 48 h, debe reducirse un tercio la dosis de quinina, 10 mg sal/kg de pc cada 12 h. Ajustes de dosis no son necesarios si los pacientes reciben hemodiálisis o hemofiltración.

- A las mujeres embarazadas con malaria grave debe darse medicamentos antipalúdicos parenterales en dosis completas sin demora. El artesunato parenteral es el tratamiento de elección en todos los trimestres. Si no está disponible el artesunato, artemeter intra-muscular, y si no está disponible entonces quinina parenteral. Se debe buscar consejo obstétrico, un pediatra alerta y controlar frecuentemente la glucosa en la sangre.

Cuadro 12: Artesunato Parenteral

Fármaco	Vía	Peso Corporal (kg)	mg/kg/ dosis	Hora 0	Hora 12	Hora 24	Cada día hasta tolerancia de la vía oral
Artesunato	IV o IM	Menos de 20	3	1	1	1	1
	IV o IM	Más de 20	2.4	1	1	1	1

Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015.

Cuadro 13: Artemeter Parenteral

Fármaco	Vía	Dosis	mg/kg pc	Hora 0	Hora 24	Cada día hasta tolerancia de la vía oral
Artemeter	IM	Dosis inicial	3,2	1 dosis	-	-
	IM	Dosis de mantenimiento por día	1,6	-	1 dosis	1 dosis

Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015.

Cuadro 14: Quinina Parenteral

Fármaco	Vía	Dosis	mg sal/kg pc	Hora 0 (primera dosis)	Hora 8-16-24 32-40-48	Cada 12 horas hasta tolerancia de la vía oral
Quinina	IV	Dosis de carga	20	1 dosis	-	-
	IV	Dosis de mantenimiento por día	10	-	1 dosis	1 dosis cada 8 horas hasta las 48 horas desde la primera dosis

Fuente: Guía de manejo clínico de malaria. OMS. 2015.

Otras consideraciones importantes

- Para el tratamiento parenteral de la malaria grave están disponibles dos clases de medicinas: derivados de la artemisinina (artesunato o artemeter) y los alcaloides de la quina (quinina y quinidina). El artesunato parenteral es el tratamiento de elección para toda malaria grave.

- Las manifestaciones clínicas difieren entre niños y adultos: la alteración de la conciencia, distress respiratorio, convulsiones y opistótono son más frecuentes en los niños, la ictericia es más frecuente en los adultos. Igualmente los hallazgos de laboratorio difieren, en los niños es más frecuentes la anemia, la hipoglicemia, la acidosis, la hiperlactasemia, la hiperparasitemia y en adultos las alteraciones renales.

- El diagnóstico diferencial de la fiebre en un paciente gravemente enfermo es amplio. Coma y fiebre pueden ser debidos a meningoencefalitis o a malaria. La malaria cerebral no se asocia con signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, fotofobia o signo de Kernig), pero el paciente puede estar opistótono (cuerpo curvado hacia atrás en forma de "c" invertida"). Como la meningitis bacteriana no tratada es casi invariablemente fatal, debe realizarse un diagnóstico por punción lumbar para excluir esta condición. También hay un considerable solapamiento clínico entre septicemia, neumonía y paludismo grave, y estas condiciones pueden coexistir.

- El riesgo de muerte por malaria grave es mayor en las primeras 24 h, si el tiempo de tránsito entre remisión y llegada a un centro de salud es mayor a 6 horas, se recomienda que los pacientes, particularmente niños, sean tratados con una primera dosis de uno de los tratamientos recomendados antes de la remisión.

7.10. ARTESUNATO Y HEMOLISIS POS-TRATAMIENTO

Se ha **reportado hemolisis que inicia después de una 1 semana** después del tratamiento de Paludismo grave con Artesunato. El mecanismo de acción de dicha droga se basa en la destrucción de los parásitos en estadios de anillos y son removidos de los eritrocitos por el bazo; los eritrocitos infectados regresan a la circulación con expectativa de vida reducida, lo que resulta en la hemolisis observada.

Pacientes hiperparasitemicos deben tener seguimiento después del tratamiento para la detección de la posible ocurrencia de anemia tardía.

VIII. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

El Paludismo grave es asociada con una variedad de manifestaciones y complicaciones que deben ser reconocidos precozmente y tratada apropiadamente

ESTOS SON: COMA, HIPERPIREXIA, CONVULSIONES, HIPOGLICEMIA, ANEMIA SEVERA, EDEMA AGUDA DEL PULMÓN, DAÑO RENAL AGUDO, SANGRADOS ESPONTÁNEOS, COAGULOPATÍA, ACIDOSIS METABÓLICA Y CHOQUE.

Cuadro 15: Manejo de Complicaciones de Paludismo grave

Manifestación/Complicación	Manejo Inmediato
Coma	Mantener vía aérea permeable, intubar si es necesario, excluir otras causas (hipoglicemia, meningitis) y evitar tratamientos adicionales dañinos.
Hiperpirexia	Administrar medios físicos y antipiréticos.
Convulsiones	Mantener vías aéreas, utilizar benzodiacepinas. Medir glicemia
Hipoglicemia	Corregir hipoglicemia y mantener con infusión que contiene glucosa.
Anemia Severa	Transfusión de glóbulos rojos concentrados.
Edema Pulmonar Aguda	Posicionar al paciente a 45 grados, administrar oxígeno. Evaluar uso de diuréticos y control estricto del balance hidrosalino.
Dano Renal Agudo	Excluir causas pre-renales, revisar balance líquidos y sodio en orina, si hay falla renal evaluar hemodiálisis o diálisis peritoneal.
Sangrado espontaneo y coagulopatia	Transfusión de hemoderivados que necesite el paciente y vitamina K.
Acidosis metabolica	Corregir y descartar otras causas como hipoglicemia, hipovolemia y Sepsis, fallo renal.
Choque	Sospechar sepsis, tomar hemocultivos y administrar antibióticos de amplio espectro y corregir desequilibrio hidroelectrolítico.

Fuente: Tratamiento del Paludismo grave. OMS. 2012.

IX. TRATAMIENTO ALTERNATIVO

1. Si no se dispone de un TCA, se puede usar Artesunato + Clindamicina, Artesunato + Doxiciclina, Quinina + Clindamicina o Quinina + Doxiciclina para el tratamiento de seguimiento.

2. Se prefiere Doxiciclina sobre otras tetraciclinas ya que se puede administrar una vez al día y no se acumula en casos de fallo renal, pero es contraindicado en niños <8 años y mujeres embarazadas.

3. Como se comienza el tratamiento solo cuando el paciente se ha recuperado suficientemente, el curso de tratamiento con Doxiciclina por 7 días termina después del tratamiento con Artesunato, Artemether o Quinina.

4. Se puede usar Clindamicina vía oral para niños y mujeres embrazadas.

X. FARMACORRESISTENCIA (OMS 2016)

La OMS recomienda un seguimiento continuo de la resistencia a los antipalúdicos, y presta apoyo a los países para que refuercen esta importante área de trabajo.

El tratamiento combinado recomendado incluye artemisinina y otro fármaco. En los últimos años se han detectado resistencias de los parásitos a la artemisinina en cinco países de la subregión del Gran Mekong: Camboya, Myanmar, República Democrática Popular Lao, Tailandia y Viet Nam. Los estudios han confirmado la aparición de resistencias a la artemisinina en muchos puntos de esta subregión.

XI. PREVENCIÓN (OMS 2016)

Las personas que viajan pueden reducir las picaduras de los mosquitos utilizando repelente de insectos con N,N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) en la piel expuesta, usando ropa tratada con permetrina, cubriendo con ropa la mayor parte posible de piel, durmiendo bajo mosquiteros tratados con insecticidas, permaneciendo en viviendas con aire acondicionado. En zonas en las que no haya mosquitos, se evitara la actividad en el exterior durante las horas de máxima actividad de picaduras de mosquitos, es decir, desde el crepúsculo hasta el amanecer. (1)

XII. QUIMIOPROFILAXIS DEL PALUDISMO

La quimioprofilaxis del Paludismo se refiere al uso de antimaláricos antes que la infección ocurra con el objetivo de evitar la infección o cualquiera de sus síntomas. La prevención absoluta implicaría la destrucción de esporozoitos después de su inoculación por el mosquito vector pero no hay ninguna droga con ese efecto. Sin embargo, hay medicamentos que pueden actuar sobre las etapas tempranas del parásito mientras esta en el hígado y destruir esa etapa antes que merozoitos son liberadas al torrente sanguíneo. Hay otros que pueden reducir la parasitemia en sangre a niveles bajos que no causan síntomas y si son utilizados por lagos periodos pueden eliminar los parásitos.

En la prevención de la enfermedad también se pueden utilizar antipalúdicos. Los viajeros pueden tomar fármacos profilácticos que detienen la infección en su fase hemática y previenen así la enfermedad. Entre las personas que utilizan profilácticos se encuentran los viajeros y militares que viajan a zonas endémicas del Paludismo. Ningún régimen de quimioprofilaxis tiene la efectividad del 100%.

Generalmente, se usa la quimioprofilaxis para la prevención de la transmisión de viajeros, trabajadores migrantes o grupos de trabajadores y militares que van a zonas donde pueden estar expuestos al Paludismo y vuelven a zonas donde se ha eliminado la enfermedad tal como en el Paraguay. El uso de la cloroquina en embarazadas sólo se recomienda para prevenir recidivas en mujeres que ya hayan tenido Paludismo por *P. vivax* durante el embarazo, la primaquina está contraindicada en el embarazo. No se recomienda la profilaxis sistemática con cloroquina como forma de prevenir el Paludismo por *P. vivax* en el embarazo en zonas en las que la transmisión es alta. Por el momento la OMS no recomienda el uso del tratamiento preventivo en masa con primaquina ni de la profilaxis causal como estrategias generales.

Las drogas usadas para profilaxis son Atovacuona mas Proguanil; Cloroquina en áreas donde no existe la resistencia; Doxiciclina; Mefloquina y Primaquina. El TCA para quimioprofilaxis según disponibilidad en el Paraguay.

Cuadro 16: Orientaciones sobre potenciales donadores de Sangre

Viajeros a zonas maláricas	No donar hasta 1 año después del viaje
Residentes de áreas previamente maláricas	No donar para 3 años después de la salida de zona endémica. Si regresa a la zona endémica durante ese periodo, defiere por 3 años más
Personas infectadas con Paludismo	No donar hasta después de 3 años de completar el tratamiento

Fuente: W.N.Gibs. OMS. Pautas para la organización de un servicio de transfusión de sangre. Ginebra 1991. Pag.51.

XIII. ROLES DE LOS DIFERENTES NIVELES DE ATENCIÓN Y DEPENDENCIAS DEL MSPBS

13.1. ROLES DE LOS EQUIPOS DE SALUD FAMILIAR EN EL CONTEXTO DE PREVENCIÓN DE LA PALUDISMO

La Atención Primaria de Salud incorpora la atención integral de salud con enfoque familiar y comunitario, en territorios sociales definidos, buscando garantizar dicha integralidad mediante la promoción de la salud que incluye actividades preventivas, educativas, curativas, rehabilitación y de vigilancia de la salud.

Las diferentes modalidades de USF (USF Estándar, USF Ampliada, USF Satélite, y USF Móvil en el Chaco y algunas localidades) realizan la atención continua básica y especializada de casos no complicados y derivando pacientes según normas de referencia y contrareferencia de los casos complicados, la posterior rehabilitación e inclusión social y el saneamiento básico. Se ocupa de la profilaxis de enfermedades transmisibles a todos los contactos, coordinando acciones y procedimientos según normas y lineamientos establecidos en la "Guía de Investigación y Respuesta ante eventos inusitados de Paludismo", tanto en territorios cubiertos como no cubiertos por las USF, mientras se realiza la conversión de centros de salud a USF. Se recomienda la conformación de un Equipo Interdisciplinario a nivel de Hospitales Distritales que actúan directamente en estos territorios, y normatizar la Red a nivel local, regional hasta nivel nacional.

En este nivel también se prescriben las pruebas de laboratorio (dentro de la Estructura Funcional de Laboratorio en las Redes Integradas e Integrales de Servicios de Salud) y dispensarizacion a los efectos de identificar y discriminar las patologías agudas.

13.2. ROL DEL LABORATORIO CENTRAL DE SALUD PÚBLICA EN EL CONTEXTO DE LAS RIISS

En el marco de la organización de redes integradas e integrales de servicios de salud en Paraguay, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay, contempla la Red Nacional de Laboratorios para la calidad en la atención de los pacientes y la vigilancia epidemiológica, la cual propone la organización de los laboratorios por capacidades resolutivas relacionadas al manejo clínico del Paludismo en los distintos niveles, a partir del mapeo de funcionalidad en los servicios incorporando a los laboratorios capacitados.

El Laboratorio Central como cabeza de la Red según lo establece la resolución ministerial N° 290/99, propone una Red jerarquizada de laboratorios por niveles resolutivos de cobertura nacional. En este sentido, el diagnóstico y manejo clínico fue organizado de la siguiente forma:

1. **Nivel Nacional:** Gota Gruesa (Diagnóstico microscópico), Tiras Rápidas, Biología Molecular. (PCR y TDR)

2. **Nivel resolutivo de la microscopía:** Detección del parásito, identificación de la especie y determinación de la densidad parasitaria.

3. **Nivel Regional (Hospitales Regionales, Especializados, Generales):** Gota Gruesa (Diagnóstico microscópico).

4. **Nivel resolutivo de la microscopía:** Detección del parásito, identificación de la especie y determinación de la densidad parasitaria.

5. **Nivel Local (Hospital Distrital, Centro de Salud, UDM):** Gota Gruesa (Diagnóstico microscópico).

6. **Nivel resolutivo de la microscopía:** Detección del parásito, identificación de la especie.

13.3. ROL DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE VIGILANCIA DE LA SALUD (DGVS)

La DGVS cuenta con su guía de vigilancia epidemiológica en la cual se puede identificar capacidades resolutivas relacionadas con el manejo clínico del Paludismo.

La Red de Vigilancia funciona en el 90% de los servicios que integran la red de servicios y son alimentadas con las notificaciones de los eventos de importancia en salud pública a través de las unidades epidemiológicas hospitalarias, distritales y regionales. El flujograma de notificación va del nivel local (comunidad, USF, y hospitales públicos y privados) al nivel regional y de este a nivel nacional (PNCP y DGVS). Cuenta con una normativa vigente para la vigilancia de las Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENO) enmarcado en el Reglamento Sanitario Internacional, incluyendo al Paludismo como una ENO.

A pesar del hecho de que no se ha registrado casos autóctonos de Paludismo en el país desde el año 2011, existe la posibilidad de que puedan aparecer casos importados entre viajeros nacionales y/o internacionales. Adicionalmente, los signos y síntomas causados por esta enfermedad causan un síndrome febril agudo y siendo una ENO es incluida en el Flujograma de notificación del Síndrome Febril Agudo de la DGVS.

13.4. ROL DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE PALUDISMO DE PARAGUAY (PNCP/SENEPA)

Tomando en cuenta el *Plan Estratégico Nacional de Prevención de Reintroducción del Paludismo* (PENPRP) 2015 – 2019 que contiene los lineamientos, las guías programáticas y los objetivos específicos del PNCP/SENEPA son:

1. Acelerar los procesos para obtener y sostener las competencias correspondientes que certifiquen la Eliminación del Paludismo en el país.
2. Articular el Sistema de Vigilancia Comunitario de Paludismo con el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud.
3. Integrar el diagnóstico de Paludismo a la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública.
4. Implementar el manejo integral del paciente con Paludismo a la Red de Servicios de Sa-lud.
5. Expandir a nivel nacional el sistema de vigilancia y control integrado de vectores de acuerdo al escenario epidemiológico actual.
6. Ampliar las estrategias de comunicación y promoción para el cambio de comportamiento basado en los determinantes sociales.
7. Vincular la Red de distribución de insumos y suministros para Paludismo con los Servicios de Salud.
8. Formalización del sistema de Monitoreo y Evaluación.

13.5. ROL DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE GESTIÓN DE INSUMOS ESTRATÉGICOS

1. Participara coordinadamente con el Programa Nacional de Paludismo del SENEPA en la planificación de necesidades de medicamentos de acuerdo al análisis de estado de situación epidemiológica.
2. Articulara con la Dirección General de Administración y Finanzas y con la Dirección General Operativa de Contrataciones y sus respectivas dependencias las acciones necesarias para asegurar la disponibilidad de medicamentos en los niveles regionales y/o locales, garantizando la disponibilidad de un stock mínimo con margen de seguridad.
3. Establecerá conjuntamente con el Programa Nacional de Paludismo del SENEPA, los ajustes necesarios para dar funcionalidad al modulo experto del SICIAP, sistema que facilitara la gestión de los medicamentos antipalúdicos en las regiones sanitarias.

La eliminación del Paludismo se define como la interrupción local de la transmisión por parásitos específicos causantes de la enfermedad en una zona geográfica definida gracias a los esfuerzos a conseguirlo.

XIV. FUNCIONALIDAD DE LA RIISS PARA CAPTACIÓN, MANEJO CLÍNICO Y SEGUIMIENTO DE CASOS DE PALUDISMO

14.1. FUNCIONALIDAD DE LA RED INTEGRADA E INTEGRAL DE SERVICIOS Y DGVS

Los diferentes niveles de atención de la red de servicios de salud tienen la responsabilidad de atender eventuales casos sospechosos que ingresan al sistema. En lugares alejados, donde no se cuente con establecimientos de salud, promotores, agentes comunitarios o agentes de evaluación de SENEPA deben conducirlo al servicio de salud mas cercano (USF, PS, CS, HD u HR) desde donde se reportara inmediatamente a la UER o punto de notificación oficial. Desde este momento el caso sospechoso pasa a depender de la RIISS, integrada por todos los establecimientos de salud públicos o privados del territorio, los cuales deben vincularse al sistema de vigilancia del Síndrome Febril Agudo de la DGVS.

En el caso de alguna comunidad donde no haya presencia de un laboratorio de la red nacional se autorizará a una unidad de diagnóstico de Paludismo (UDM), tomar y procesar la muestra de sangre, la cual deberá ser confirmada y validada por el LCSP en las primeras 48 horas.

En los distintos niveles de la RIISS referente al Paludismo, se sugiere las siguientes actividades por niveles:

14.2. UNIDAD DE SALUD FAMILIAR (PRIMER NIVEL)

- En coordinación con los responsables de la Unidad de Epidemiología Regional (UER) de la DGVS, y de la Zona Operativa Regional (ZOR) del SENEPA, se programaran las actividades anuales de vigilancia, educación, atención ambulatoria, seguimiento para su territorio asignado, informando al Departamento Regional de APS para su conocimiento y respaldo programático.

- Realizar actividades de promoción para la prevención del Paludismo y otras enfermedades trasmitidas por vectores

- Realizar la identificación de grupos de riesgo susceptibles de contraer Paludismo (viajeros a/ de zonas de países endémicos de Paludismo).

- Identificar personas con síndrome febril agudo (SFA) y su diagnóstico diferencial.

- Evaluación clínica de signos y síntomas de casos sospechosos de Paludismo, estableciendo el nivel de gravedad de la enfermedad, para la remisión al nivel correspondiente. Ver criterios de Paludismo grave.

- A las personas con sospecha de Paludismo realizar toma de muestra de gota gruesa.

- Registrar y remitir la muestra de gota gruesa a la unidad de diagnóstico/laboratorio integrante de la red nacional de laboratorios más próximo para el diagnóstico, en coordinación con la ZOR.

- Administrar tratamiento sintomático, orientar sobre medidas generales, signos y síntomas de Paludismo complicado y en caso de que se presenten, acudir al centro asistencial más próximo, mientras se aguarda el resultado. La derivación con o sin hidratación parenteral dependerá del estado del paciente. Y según criterio del profesional a cargo.

- Al recibir el resultado positivo, contactar con la ZOR y/o lugar de almacenamiento de antimaláricos (ej. parques sanitarios regionales) más cercano e iniciar tratamiento según esquema estipulado en el protocolo, según especie parasitaria.

- Se debe administrar el tratamiento de manera estrictamente observado y supervisado.

- Solicitar al paciente regresar a la USF una semana después de finalizar el tratamiento para hacer control de gota gruesa.

- Realizar controles de gota gruesa según flujograma actualizado (fig. XXX flujograma).

- Registrar y notificar a la UER sobre el seguimiento y tratamiento de todos los casos de Paludismo

- Registrar efectos adversos al tratamiento e informar a la UER y a los equipos médicos de la Región Sanitaria.

- Los pacientes diagnosticados en la USF que residen en otras localidades deben contar con indicaciones de referencia y contra referencia, mediante coordinación entre ZOR, UER y la Región Sanitaria.

14.3.CENTROS DE SALUD (SEGUNDO NIVEL)

Deben realizar/ofrecer los mismos servicios que una USF y adicionalmente:

- Manejar los efectos adversos leves al tratamiento.

- Realizar la articulación y coordinación interniveles entre USFs con sus hospitales cabecera.

- Recibir pacientes del hospital regional o distrital que han sido derivados para el seguimiento del manejo clínico.

- Referir el paciente con indicaciones/orientaciones para dar continuidad a su tratamiento en el primer nivel (contra referencia).

14.4. HOSPITALES REGIONALES Y DISTRITALES (TERCER NIVEL)

Deben ofrecer los mismos servicios que el primer y segundo nivel de atención y adicionalmente:

- Iniciar atención y seguimiento de casos referidos con complicaciones.
- Internación en UCI según gravedad del paciente con Paludismo.
- El laboratorio debe tener capacidad de realizar diagnóstico de Paludismo, evaluación y seguimiento.
- El laboratorio participa en el programa de control de calidad del diagnóstico y participación del programa externo de evaluación del desempeño (PEED).
- Utilizar antimaláricos endovenosos para pacientes con Paludismo grave.
- Manejar los eventos adversos leves a moderados.
- Referir pacientes al cuarto nivel en situaciones especiales que lo ameriten.
- Enviar paciente al primer y segundo nivel de origen con indicaciones/orientaciones para dar continuidad a su tratamiento (contra referencia).

14.5. HOSPITAL DE REFERENCIA Y/O ESPECIALIZADO (CUARTO NIVEL)

Debe ofrecer los mismos servicios que el tercer nivel y ademas:

- Realizar el manejo y tratamiento de los casos graves referidos de niveles inferiores.
- Realizar pruebas diagnósticas de alta complejidad.
- Manejar situaciones complejas (ej. mujeres embarazadas, niños y pacientes con comorbilidades).
- Enviar paciente al establecimiento de origen con indicaciones/orientaciones para dar continuidad a su tratamiento (contra referencia).
- Realizar investigaciones clínicas y epidemiológicas.

XV. NUEVO MODELO DE ADQUISICIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ENTREGA DE MEDICAMENTOS ANTIPALÚDICOS EN LOS SERVICIOS DE SALUD

La funcionalidad de las redes de servicios, en el marco de la certificación de Paraguay como país libre de paludismo, requiere la adecuación de los principales eslabones que intervienen en la atención clínica oportuna, coordinada y eficaz de los casos importados o autóctonos, que ingresen a USFs, CS, HD o HR de las redes de salud. En este contexto se establece un consenso entre las direcciones y dependencias responsables de dar respuesta a cada caso antes de las 24 horas de detectado el caso.

Las direcciones generales de Vigilancia de la Salud, Desarrollo de Servicios y Redes de Salud, Gestión insumos estratégicos y Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (DGVS, DG-DSyRS, DGGIES, SENEPA), establecen el nuevo modelo de adquisición, distribución y entrega oportuna de medicamentos antimaláricos en los servicios de salud.

Considerando que el Paraguay se encuentra en proceso de eliminación de la enfermedad, el manejo de un stock mínimo o suficiente de medicamentos, renovable oportunamente debe ser garantizado.

La ***planificación*** lo realizara el equipo técnico del Programa Nacional de eliminación del Paludismo, dependiente del ***SENEPA,*** instancia que realizara el análisis de necesidades, considerando los márgenes de seguridad para asegurar la disponibilidad del tratamiento de eventuales casos importados o autóctonos.

La ***DIGGIES*** recibirá el pedido del Programa Nacional de eliminación del Paludismo basado en un cálculo obtenido a través del Programa ACE.

La ***adquisición*** será responsabilidad de la ***Dirección General Operativa de Contrataciones (DGOC),*** quienes dispondrán los procesos de licitación correspondientes o los trámites de adquisición a través de donaciones específicas, en coordinación con la *Dirección General de Relaciones Internacionales de la Dirección General de Administración y Finanzas (DGAF),* considerando el cumplimiento de plazos de cada uno de los procedimientos que integran el circuito de gestión (reuniones de coordinación intrainstitucional para el llenado de formularios, pago de fletes, recepción aeroportuaria, y traslado al parque central de medicamentos de la DIGGIES).

Las ***donaciones de la OPS,*** se conducirán directamente a ***SENEPA.*** Estos medicamentos provienen de la Bóveda regional administrada por OPS (WDC), ubicada en la ciudad de Panamá.

SENEPA, será responsable de la ***logística de distribución*** a los parques sanitarios regionales, considerando un cronograma de traslado. A su vez a nivel regional el responsable del manejo de stock mínimo corresponderá al gerente de DIGGIES regional, quienes serán responsables de la entrega del medicamento cuando el caso lo requiera en un plazo no mayor a 24 horas, al establecimiento que lo solicite.

SENEPA dispondrá de un ***módulo especial del SICIAP*** (aplicación informática para el control de medicamentos), lo cual demandara incorporar la figura de un profesional de química y farmacia, y un regente para el ajuste de las normas.

Un ***proceso de capacitación de los recursos humanos asignados*** como referentes en cada una de las etapas y en cada una de las regiones sanitarias, sera necesario para la implantación del nuevo modelo, a fin de garantizar efectivamente la disponibilidad de los medicamentos antimaláricos en los servicios de salud.

Una ***campaña de comunicación interna (endomarketing)*** considerara la disponibilidad de algoritmos claros, afiches y trípticos, entrenamientos virtuales y presenciales en torno a salas de situación en sitios de riesgo, enfatizando la llegada al personal de salud que en muchos casos desconoce las modificaciones en los puntos de entrada, los riesgos de la automedicación que inducen a fallas de tratamiento.

Procesos de ***monitoreo y evaluación*** para la corrección de fallas en el sistema de distribución, almacenamiento y entrega efectiva del medicamento.

15.1. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

REFERENCIA

Referir a pacientes con malaria grave del primer nivel de atención de salud a una unidad de cuidados intensivos, cuando:

- Hay evidencia de disfunción de órgano vital
- Hiperparasitemia
- Falta de tolerancia de la vía oral

Los pacientes con malaria grave tienen alto riesgo de morir, el riesgo exacto depende de la especie de parásito de la malaria infectante, el número de sistemas afectados, el grado de disfunción de órganos vitales, edad, inmunidad de base, pre morbilidad y enfermedades concomitantes y acceso a tratamiento adecuado.

CONTRAREFERENCIA

Los criterios para realizar la contrarreferencia del segundo o tercer nivel al nivel primario son:

- Paciente estable, sin disfunción de órgano vital
- Tolerancia de la vía oral, después de mínimo 24 horas de recibir medicación parenteral.

Requieren estrecha vigilancia en el sitio de atención primaria y completar un curso completo de medicación antimalárica por vía oral.

Cuadro 17: Seguimiento de pacientes

Según las recomendaciones de la OMS (2017), en países donde el Paludismo se considera una enfermedad eliminada, se plantea un tratamiento estrictamente observado recomendándose el seguimiento al paciente por lo menos durante 28 días. El tratamiento debe ser iniciado el mismo día que se realiza el diagnostico. Para todos los casos, tomar láminas el día que se inicia el tratamiento (Día 0) y láminas de seguimiento Día 1, Día 2, Día 3, Día 7, Día 14 y Día 28. Para los casos de *P. vivax* y P. ovale se deben tomar láminas de seguimiento en el Día 42.

Fuente: A framework for Paludismo elimination. Geneva: World Health Organization; 2017

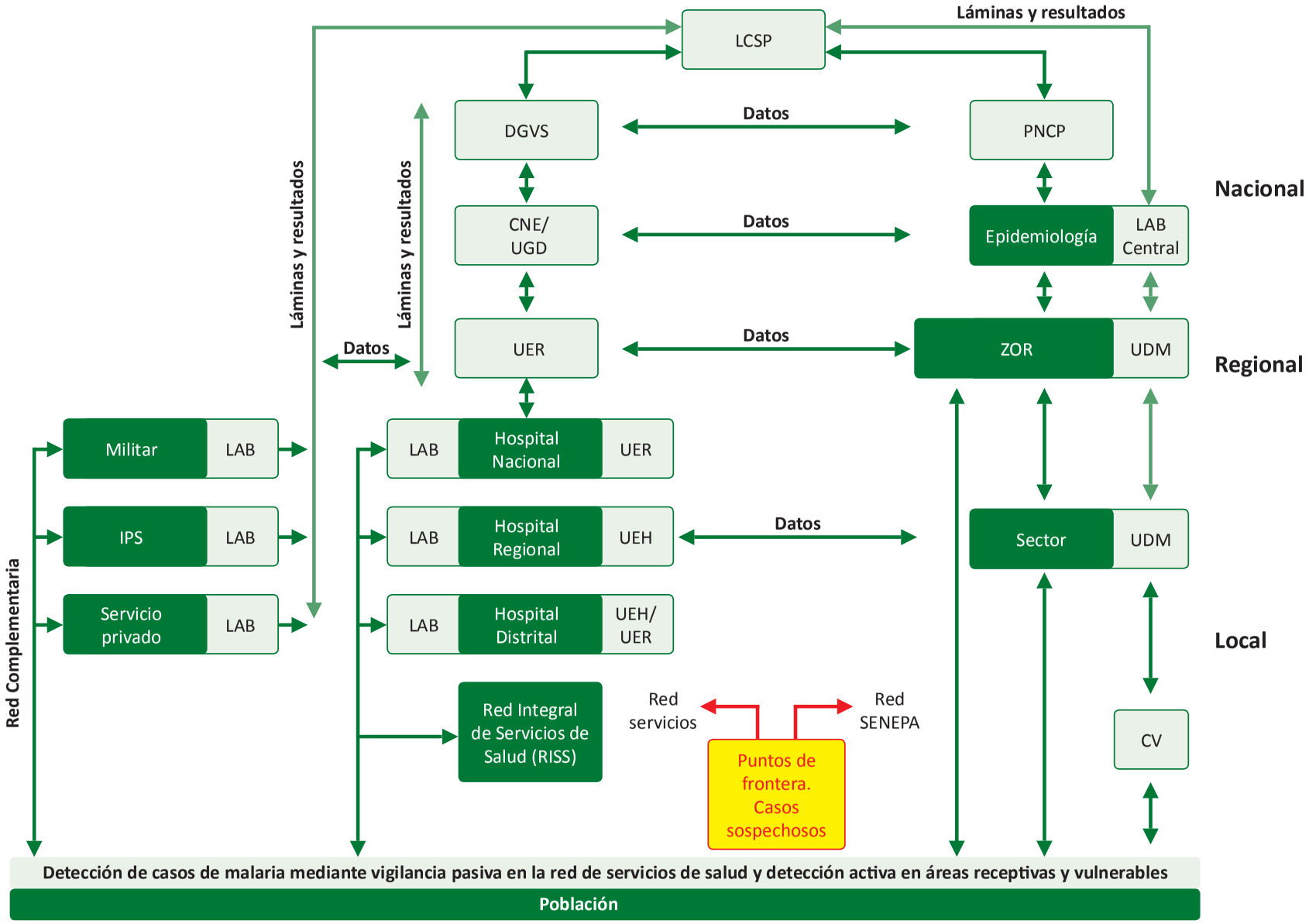
15.2. SEGUIMIENTO DE LA EFICACIA DE FÁRMACOS

Se precisan datos actualizados y de buena calidad para evaluar la eficacia de la malaria. El tratamiento recomendado asegura la curación progresando hacia la eliminación de la malaria, en todos los grupos de riesgo, incluyendo los casos identificados en comunidades indígenas.

El monitoreo y seguimiento de la eficacia de los fármacos utilizados en los programas de control y eliminación requiere que el tratamiento este integrado en los programas de vigilancia de casos, reemplazando a estudios regulares de eficacia terapéutica. En el marco de la vigilancia, el tratamiento debe ser administrado en todos los casos (independientemente de la edad y la parasitemia). Se recomienda la evaluación clínica y parasitológica diariamente los primeros tres días y luego semanalmente (desde el día 28 hasta el día 42, se utiliza ACT que contiene una droga de larga vida media).

La vigilancia general de los casos de malaria facilita la recopilación de información sobre la eficacia terapéutica; también puede ser útil información complementaria sobre marcadores moleculares de resistencia a fármacos.

Figura 5: Esquema acordado del flujo de detección, notificación y diagnóstico de la vigilancia epidemiológica de la malaria



XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Bruce-Chwatt's. Essential Malariology, 4th edition. ISBN 0-340-74064-7. David A. Warrell & Herbert M. Gilles (editors). Volume 97, issue 2, pages 199-199 London, 2003. Disponible en: http://oxfordindex.oup.com/view/10.1016/S0035-9203(03)90118-0. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203(03)90118-0.

2. J Crawley, C Chu, G Mtove, F Nosten. Malaria in Children. Ed. Elsevier. The Lancet, 2010 Apr 24; 375(9724):1468-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60447-3. Disponible en: http://oxfordindex.oup.com/view/10.1016/S0035-9203(03)90118-0https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20417858.

3. Dirección General de Estadísticas, Encuestas y Censos (DGEEyC). Encuesta Permanente de Hogares 2016.

4. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social (MSPyBS). Dirección General de Información Estratégica en Salud (DIGIES). Indicadores demográficos 2016. Paraguay.

5. Dirección General de Estadísticas, Encuestas y Censos (DGEEyC). Condiciones de vida 2010 – 2015. Paraguay, 2015.

6. Dirección General de Estadísticas, Encuestas y Censos (DGEEyC). Encuesta Permanente de Hogares. Paraguay, 2016.

7. DGEEC. Secretaria Técnica de Planificación. "Principales Resultados de pobreza y distribución del ingreso". Paraguay, 2017.

8. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. Política Nacional de Salud 2015 – 2030. Paraguay, 2015.

9. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. Plan Estratégico Institucional. 2013 – 2018. Paraguay, 2013.

10. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. Guía para la Implementación de las Redes Integradas e Integrales de Servicios de Salud (RIISS). Paraguay, 2015.

11. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. RESOLUCION 730/2015. Que reglamenta la funcionalidad de la Re Integrada e Integral de Servicios de Salud. Paraguay, 2016.

12. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. Manual de Funciones de las Unidades de Salud de la Familia. Paraguay, 2016.

13. Constitución Nacional del Paraguay. Paraguay, 1992.

14. Ley 836. Código Sanitario. Paraguay, 1980.

15. Ley 1032. Que crea el Sistema Nacional de Salud. Paraguay, 1996.

16. Política Nacional para el Desarrollo Social. POLÍTICA PÚBLICA PARA EL DESARROLLO SOCIAL (PPDS 2010-2020): mayor eficacia, eficiencia y transparencia en la gestión del área social.

17. Ley 468 del 12 de setiembre de 1957 que crea el Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA). Disponible en http://www.hacienda.gov.py/web-presupuesto/ppr/informes_BAGP/Informe_Evaluacion_Final_SENEPA_2012[1].pdf

18. LEY DE CREACIÓN DEL IPS. Decreto Ley N° 17.071 del 18 de febrero de 1943. Disponible en http://portal.ips.gov.py/portal/IpsWeb/overview/Historia

19. Objetivos de Desarrollo Sostenible 2015: "Transformar nuestro mundo". La agenda 2030 para el desarrollo sostenible. Asamblea Mundial Naciones Unidas 25 setiembre 2015.

20. AGENDA DE SALUD PARA LAS AMÉRICAS 2008 – 2017. http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Agenda_Salud_para_las_Americas_2008-2017.pdf

21. "90-90-90" Las nuevas metas 2020 para controlar la epidemia de VIH/SIDA en America Latina y el Caribe 2014. ONU SIDA. OPS-OMS. http://www.paho.org/uru/index.php?option=-com_content&view=article&id=848:90-90-90-las-nuevas-metas-2020-para-controlar-la-epidemia-de-vihsida-en-america-latina-y-el-caribe&Itemid=239

22. OMS, Control y Eliminación del Paludismo por Plasmodium vivax – Informe Tecnico. Organizacion Mundial de la Salud, 2016. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204494/1/9789243509242_spa.pdf

23. Ministerio de Salud y Bienestar Social. Plan-Eliminación-del-Paludismo. Paraguay-2011-2015. Disponible en: http://www.mspbs.gov.py/senepa/wp-content/uploads/2014/04/Plan-Eliminacion-del-Paludismo-2011-2015.pdf

24. Organización Mundial de la Salud. Paludismo. Generalidades, 2015. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/es/

25. Organización Mundial de la Salud. Bases para el diagnóstico microscópico del Paludismo. Ginebra, 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164468/1/9789243547824_spa.pdf

26. WHO Paludismo Terminology. Global Paludismo Programme. World Health Organization, 2016. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254912/1/WHO-HTM-GMP-2017.4-eng.pdf

27. Feijin Ralph D. Infectologia Pediátrica. Elsevier Health. Pag. 2926. Año 2014.

28. Mandel D. Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed. Elsevier. España 2014. Pag. 3133.

29. Guidelines for the Treatment of Paludismo, Third Edition, World Health Organization, Geneva. 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&-

view=article&id=6964&Itemid=2258&lang=es. Español: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/101443/1/9789243548524_spa.pdf

30. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el tratamiento del Paludismo, 2015.

OTRAS BIBLIOGRAFÍAS CONSULTADAS

31. Estrategia Técnica Mundial contra el Paludismo 2016–2030. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (OMS). 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186671/1/9789243564999_spa.pdf

32. Pedroni, E. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia en Salud. Sistema de Vigilancia Epidemiológica. Guía de Investigación y Respuesta ante eventos inusitados de Paludismo. Marzo, 2017.

33. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. SENEPA. Plan Estratégico Nacional de Prevención de Reintroducción del Paludismo (PENPRP) 2015 – 2019. Paraguay 2015.

34. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. SENEPA. Prevención de Reintroducción del Paludismo en el Paraguay 2015 – 2019 (PENPRP). Paraguay, 2015.

35. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. SENEPA. Plan Estratégico Nacional de Erradicación del Paludismo. Paraguay.

36. Vargas, M. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía de vigilancia, seguimiento y articulación técnica de estrategias para la prevención de la reintroducción de Paludismo en el Paraguay en los pasos fronterizos en base al Reglamento Sanitario Internacional (en preparación 2016).

37. WHO/ 17. FIND/CDC. Paludismo rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of Paludismo RDTs: Round 5 (2013). Geneva, World Health Organization (WHO), FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014 (http://www.who.int/Paludismo/publications/atoz/9789241507554

38. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento del Paludismo Grave. Manual Práctico. Ginebra, 2012.

XVII. GLOSARIO

Caso febril - manifestaciones comunes de Paludismo: Enfermo con fiebre intermitente, escalofríos que por lo regular se acompañan de cefalea y nauseas que termina con sudoración profusa. Después de un lapso sin fiebre puede repetirse el ciclo de escalofríos, fiebre y sudores todos los días, en días alternos o cada tres días.

Caso sospechoso de Paludismo: Enfermo compatible con la definición de caso febril en un residente, visitante o migrante de una zona endémica de Paludismo.

Caso de Paludismo: Ocurrencia de una infección de Paludismo en una persona en el cual la presencia de parásitos de Paludismo en la sangre ha sido confirmado por una prueba diagnostica.

> ***Nota:*** En lugares donde el Paludismo esta controlado (donde no existe transmisión activa demostrada), un "caso" es la ocurrencia de una infección y confirmado miscroscopicamente. Un caso de paludismo no puede ser considerado confirmatorio sin una prueba microscópica. Un caso de Paludismo puede ser clasificado como autóctono, inducido, introducido, importado o recaída (dependiendo del origen de la infección) y como sintomático o asintomático.

Caso de Paludismo no complicado: Infección sintomática con presencia de parásitos de Plasmodium spp, sin signos de severidad y/o evidencia de disfunción en órganos vitales.

Caso complicado de Paludismo: Paciente que presenta **1 o más manifestaciones clínicas o de laboratorio en ausencia de otra causa identificada y con presencia de parásitos asexuales de *Plasmodium falciparum, P. vivax o P. knowlesi:*** Postración, coma u otras alteraciones de conciencia, convulsiones múltiples, acidosis, hipoglicemia, anemia severa malárica, fallo renal, ictericia (valores de *P. vivax* y P.knowlesi distinto a P.falciparum), edema pulmonar, sangrado significativo, choque e hiperparasitemia (los valores de *P. vivax* y P.knowlesi son distintos a P.falciparum).

Caso importado de Paludismo: Caso o infección de Paludismo que por la investigación epidemiológica, se demuestra que la infección ha ocurrido en un espacio geográfico poblacional diferente al donde fue diagnosticado.

Caso de Paludismo inducido: Un caso de Paludismo que ha sido transmitido por una inoculación de parásitos a través de una transfusión de sangre u otra forma de procedimiento donde se utilice elementos corto punzantes.

Caso, adquirido local: Caso generado por transmisión local por mosquito.

> **Nota:** Caso adquirido local puede ser autóctono, introducido, recurrente o recaída.

Caso autóctono: El caso generado por transmisión local sin evidencia de importación o sin un enlace directo con un caso importado.

Caso introducido: Caso de Paludismo por transmisión local con evidencia epidemiológica clara de un enlace directo a un caso importado (primera generación de transmisión local)

Caso recaída: Caso de Paludismo debido a la activación de hipnozoitos de *P. vivax* o P. ovale previamente adquirida.

> ***Nota:*** la latencia de un caso de recaída puede ser de más de 6-12 meses. La ocurrencia de casos recaídas no es una indicación de fallo operacional, sin embargo su ocurrencia debe resultar en una evaluación de la posibilidad de transmisión actual.

Recidiva: reaparición de la parasitemia por formas asexuadas después del tratamiento. Puede obedecer a una recrudescencia, recaída (Recaída solamente *P. vivax* y *P. ovale*) o una infección.

Recrudescencia: La recurrencia de parasitemia asexuada del mismo genotipo(s) que causo la enfermedad original, debido a la limpieza incompleta de parásitos asexuados después del tratamiento antimalárico. Recrudescencia es distinta a re-infección con un parásito del mismo o diferente genotipo(s) y de recaídas de infección con *P. vivax* o *P. ovale*.

Investigación de caso de Paludismo: Recolección de información que permite la clasificación de un caso de Paludismo según su origen de infección; es decir, importado, autóctono, inducido, introducido o recurrente/recaída.

Eliminación del Paludismo: Es la interrupción de la transmisión local del Paludismo (cero incidencias de casos autóctonos) de un parásito específico de Paludismo en un área geográfica como resultado de esfuerzos específicos. La continuación de medidas específicas para evitar el restablecimiento de transmisión es necesarias.

Reintroducción del Paludismo: Es la ocurrencia de casos introducidos de Paludismo (casos locales de transmisión de primera generación que son vinculados epidemiológicamente a un caso confirmado como importado) en un país o área donde la enfermedad había sido eliminada previamente.

Re-establecimiento de transmisión: La ocurrencia de casos nuevos locales de Paludismo debido a ciclos repetidos de transmisión por mosquitos en un área donde la transmisión había sido interrumpida.

> ***Nota:*** la indicación mínima de posible restablecimiento de transmisión será la ocurrencia de tres o más casos autóctonos de Paludismo por año en el mismo foco durante tres años consecutivos.

Receptividad: La presencia de factores en un ecosistema que permite la transmisión del Paludismo.

> ***Nota:*** un ecosistema receptivo requiere la presencia de vectores competentes, clima propicio, población susceptible, etc. que permiten la transmisión.

Vulnerabilidad: La llegada de individuos o grupos infectados o de mosquitos infectados.

> ***Nota:*** también identificado como “riesgo de importación”, pudiendo ser atribuido a la resistencia de drogas antimaláricas en un área especifica

Erradicación del Paludismo: Es la reducción permanente a incidencia cero a nivel mundial de infecciones de Paludismo causada por parásitos de Paludismo humano como resultado de intervenciones específicas. Las intervenciones no son necesarias cuando la erradicación ha sido lograda.

Colaborador Voluntario (CV): Persona de la comunidad capacitada en la vigilancia pasiva del Paludismo (a través de la toma de Gota Gruesa y notificación).

Notificación: Es la comunicación oficial de los datos de una persona sospechosa o confirmada de Paludismo mediante formatos establecidos a los diferentes niveles de la red de servicios.

Período de Incubación: Intervalo de tiempo que transcurre entre la exposición a la forma infectante del parásito Plasmodium (esporozoitos) a través de la picadura del vector y la aparición del primer síntoma o signo del Paludismo.

Plasmodio: Género de los protozoos, parásito en sangre de vertebrados, agente causal de Paludismo. Los causantes de Paludismo en humanos son Plasmodium: P. falciparum, *P. vivax*, *P. Malariae*, *P.*, *P. ovale* y *P. Knowlesi*.

XVIII. ANEXOS

Anexo 1: Diagnóstico Diferencial de Síndromes Febriles

Patología	Agente etiológico	Resorvorio	Factores que contribuyen/Modo transmisión	Periodo de incubación	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis
Dengue	Arbovirus, familia Flavivirida, género Flavivirus. Tiene cuatro serotipos (1, 2, 3 y 4).	El virus se mantiene en un ciclo que incluye al ser humano y al mosquito del género Aedes	Transmisión es a través de la picadura del mosquito Aedes aegypti.	De 4 a 10 días con una media de 7 días.	Comienzo repentino con fiebre (típicamente bifásica), cefalea intensa, mialgias, artralgias, dolor retro-orbitario, anorexia, náuseas, vómitos y una erupción cutánea. Las complicación que cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. Los signos que advierten de esta complicación se presentan entre 3 y 7 días después de los primeros síntomas y se acompañan de un descenso de la temperatura corporal.Signos de alarma: vómitos persistentes, acumulación de líquidos, sangrado activo de mucosas, alteración de la conciencia, hepatomegalia, aumento progresivo del hematocrito. Entre los casos graves, la mortalidad puede llegar hasta el 30-40 %, si no son diagnosticados y tratados de forma adecuada en el periodo crítico.	Hasta el 5.° día de iniciado los síntomas, se realiza aislamiento viral, detección de genoma viral por PCR y detección de antígeno NS1. En periodo convaleciente, después del 7.° día de iniciado los síntomas, se realiza MAC ELISA, titulación de IgG por ELISA e inhibición de hemoaglutinación.	Consultar la guía clínica para la atención integral del dengue en: http://www.vigisalud.gov.py/images/documentos/egi-dengue/Dengue%20-%20Guia%20de%20Manejo%20Clinico.pdf.	No está indicada.
Chikungunya	Virus ARN que pertenece al género Alfavirus	El virus se mantiene en un ciclo que incluye al ser humano y al mosquito del género Aedes	Transmisión es a través de la picadura del mosquito del género Aedes (Ae. aegypti y Ae. albopictus)	De 3 a 7 días (rango 1 a 12 días).	Se presentan 3 formas aguda, subaguda y crónica. Aguda: inicio súbito de fiebre alta (típicamente superior a 39ºC) y dolor articular severo. Otros signos y síntomas pueden incluir cefalea, dolor de espalda difuso,mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, rash y conjuntivitis. Los síntomas articulares son simétricos y ocurren con más frecuencia en manos y pies. Se pueden observar artritis caracterizada por tumefacción, inflamación y rigidez. El rash aparece entre dos y cinco días después del inicio de la fiebre, típicamente maculopapular. Se considera que los individuos neonatos y los adultos mayores, así como la presencia de comorbilidades pueden favorecer el desarrollo de formas más graves. El embarazo puede considerarse una situación de riesgo, pueden ocurrir abortos. (Consultar en: http://www.mspbs.gov.py/v3/wp-content/uploads/2015/03/GUIA-MANEJO-CLINICO-CHIKUNGUNYA-PARAGUAY-2015.pdf.)	A partir del 7.° día se realiza MAC ELISA. Detección de IgM (en muestra aguda), seguida de un ensayo de neutralización positivo. Seroconversión (ELISA IgM/IgG) o aumento en el título de anticuerpos por neutralización en muestras pareadas. RT-PCR en tiempo real hasta el 6° día de evolución.	Medidas de sostén	No está indicada.

Patología	Agente etiológico	Resorvorio	Factores que contribuyen/Modo transmisión	Periodo de incubación	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis
Zika	Arbovirus, pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus.	El virus se mantiene en un ciclo que incluye al ser humano y al mosquito del género Aedes	Transmisión es a través de la picadura del mosquito del género Aedes (Ae. aegypti y Ae. albopictus)	Pocos días (3 a 12 días).	Fiebre, erupciones en la piel, conjuntivitis, dolor muscular y articular, malestar general y cefalea. Se cree que solo uno de cada cinco personas infectadas con el virus Zika, presentan síntomas. Estos síntomas suelen ser leves y auto resolutivos durando de 2-7 días. Se han reportado casos de Síndrome de Guillain-Barre y otras complicaciones neurológicas (encefalitis, mielitis, neuritis y otros) en pacientes que han cursado una infección por virus Zika. Se puede observar recién nacidos con microcefalia y otras complicaciones de madres que han sufrido la infección durante el embarazo.	La prueba más utilizada en el diagnóstico de la infección por virus Zika es la PCR (por sus siglas en inglés, Reacción en Cadena de la Polimerasa), además del aislamiento viral, a partir de muestras de sangre, orina y LCR. El periodo de viremia es de 5 días y la carga viral baja dificulta el diagnóstico molecular. Las pruebas utilizadas con la metodología de Elisa para detección de anticuerpos IgM e IgG, presentan reacción cruzada con otros Flavivirus como el Dengue, fiebre amarilla y fiebre del Nilo occidental. Una situación similar se presenta con la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT). A la fecha no existen pruebas comerciales validadas en el país.	Medidas de sostén	No está indicada.
Leptospirosis	Bacteria helicoidal (espiroqueta) aeróbica estricta del género *Leptospir.* 14 especies patogénicas, siendo la más importante la L. interrogans Se han identificado más de 200 erovariedades (serovar), las de mayor prevalencia en nuestra zona son la *icterohaemorrhagiae,* canícola, pomona, hardjo. La icterohemorrágica está relacionada con las formas más graves.	Animales domésticos y silvestres. En área urbana son los roedores y los perros, y en el área rural los animales de cría como bovinos, porcinos, equinos, caprinos y los animales silvestres.	Lluvias estacionales y e inundaciones	1 a 20 días	Inicio abrupto de la fiebre, cefalea, mialgias, anorexia, náuseas y vómitos que dura entre 3 a 9 días. Puede presentarse también diarrea, artralgia, hemorragia conjuntival, fotofobia, dolor torácico y hemorragia conjuntival. Otras manifestaciones clínicas que puede aparecer son: meningitis o encefalitis a líquido claro, miocarditis, arritmias, disturbios neurológicos, exantemas maculares, maculopapulares o petequias. La afección puede durar hasta 3 semanas. Las formas graves se inician en la primera semana de la enfermedad. La manifestación clínica clásica es el síndrome de Weil, caracterizada por la triada: ictericia, insuficiencia renal aguda y hemorragias, generalmente pulmonar. Letalidad del 10 %, siendo mayor a 50 % en los pacientes con hemorragia pulmonar. La ictericia (intensa con tonalidad anaranjada) es un predictor de gravedad. Los pacientes anictéricos también pueden presentar formas graves como hemorragia pulmonar e insuficiencia renal.	ELISA-IgM o seroconversión o por elevación del título de aglutinación sanguínea colectada en dos momentos, en fase aguda y entre los 14 a 21 días después (máximo 60 días), con un aumento de 4 veces el título. Un resultado negativo de cualquier examen serológico específico, con muestra sanguínea colectada antes del séptimo día no descarta el caso. Aislamiento de leptospira en sangre (dentro de los primeros 7 días de inicio), en LCR (entre el 4to y 7mo día de evolución) y en orina (después del 10.° día) en medios especiales.	En pacientes ambulatorios (excepto embarazadas y en niños menores de 8 años) doxiciclina 100 mg por vía oral cada 12 h. entre 7 a 10 días. Hospitalizados penicilina G (1,5 millones de unidades por vía intravenosa cada 6 horas), segunda elección ampicilina y amoxicilina; puede administrarse macrólidos a los pacientes alérgicos a la penicilina. El tratamiento antibiótico no demuestra efectividad para reducir la mortalidad, pero su administración de forma precoz, puede acortar la fiebre y la internación, y reduce la leptospiuria.	Quimioprofilaxis pre y post-exposición semanal mientras dure la exposición pero no más de dos semanas. Las dosis recomendadas son: • Mayores de 12 años una dosis semanal de 200 mg de Doxiciclina. • De 8 a 12 años una dosis semanal de 100 mg de Doxiciclina. • Entre 4 a 8 años: 250 mg de Amoxicilina cada 8 horas por tres días. • Menores de 4 años: 125 mg de Amoxicilina cada 8 horas por tres días. • Embarazadas: 500 mg de Amoxicilina cada 8 horas por tres días.

Patología	Agente etiológico	Resorvorio	Factores que contribuyen/Modo transmisión	Periodo de incubación	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis
Hantavirus	Virus tipo RNA, que pertenece a la familia Bunyaviridae.	Infecta crónicamente a diferentes especies de roedores	Todas las actividades rurales, turismo aventura, camping, pesca, caza, en sitios donde habitan los roedores silvestres reservorios del virus.	4 días a 6 semanas y un período medio 15 a 20 días. Los roedores infectados pueden eliminar el virus a través de la orina por períodos prolongados.	Inicio abrupto, con aparición repentina de fiebre, cefalea, mialgias y astenia, en algunos casos un cuadro de vómitos y diarrea. Este período prodrómico dura entre 4 a 6 días. La enfermedad puede remitir favorablemente o evolucionar rápidamente a una fase cardiopulmonar, en la que se presenta el característico cuadro de distrés respiratorio y alteraciones hemodinámicas graves. La tasa de letalidad 50 %. Se han descripto casos con afectación renal y del sistema nervioso.	Pruebas serológicas como ELISA para detección de anticuerpos de tipo IgM, o de tipo IgG por seroconversión; pruebas moleculares como RT- PCR en coágulo o en órganos para detección de ARN viral; por imunohistoquímica en órganos obtenidos durante la autopsia. Para realizar el diagnóstico confirmatorio, se requieren muestras en el período agudo de la enfermedad (muestras de suero y coágulo) y en el periodo de convalecencia (30 días) (muestra de suero).	No existe un tratamiento específico. Realizar el tratamiento de sostén del caso, que deberá ser asistido en establecimientos hospitalarios, de preferencia con unidades de terapia intensiva	No está indicada.
Fiebre amarilla	Arbovirus del género Flavivirus perteneciente a la familia Flaviviridae	Humanos la urbana y monos la silvestre.	Transmisión es a través de la picadura del mosquito Aedes (género Haemagogus y Sabethes)	Tiempo transcurrido entre la picadura del mosquito y la aparición de síntomas clínicos es corto, de 3 a 6 días.	Comienzo súbito y dura entre 3 a 4 días, con fiebre, escalofríos, cefalalgia, dorsalgia, mialgias generalizadas, postración, náuseas y vómitos. Con el avance de la enfermedad se observa pulso más lento y débil, aunque la temperatura corporal sea elevada (signo de Faget). En algunos casos, al cuadro inicial puede sumarse ictericia de grado variable acompañada de oligoanuria, albuminuria y leucopenia. El 15% de los casos progresan hacia la denominada etapa de intoxicación, con síntomas de insuficiencia hepática y renal, con hematemesis, melena y otras manifestaciones hemorrágicas (epistaxis, otorragias, gingivorragias). La mitad de los pacientes que entran en la fase tóxica mueren en un plazo de 10 a 14 días, el resto se recupera sin lesiones orgánicas importantes.	Pruebas serológicas (IgM específica para la fiebre amarilla o cuadruplicación de títulos de IgG), moleculares (RT-PCR) o mediante aislamiento viral.	Medidas de sostén.	Inmunización activa a todas las personas mayores de 18 meses que estén expuestas a la infección por razones de residencia, ocupación o viaje, según esquema de vacunación del PAI. Vacunación de bloqueo a los familiares, vecinos y expuestos al mismo riesgo no vacunados.

Anexo 2: Drogas y dosis para uso profiláctico de Paludismo

Droga	Comprimido Adulto	Comprimido Pediátrico Peso corporal/dosis	Administración
Atovacuona + Proguanil	Atovacuona (250mg)-Proguanil (100mg) 1 tableta diaria	Atovacuona (62.5mg) - Proguanil (25mg) 5-8 kg ½ tab >8-10 kg ¾ tab >10-20 kg 1 tab >20-30 kg 2 tab >30-40 kg 3 tab > 40 kg 1 tab adulto	Comenzar 1-2 dias antes del viaje a la zona malarica. Tomar diaria a la misma hora en zona malarica y por 7 días después de salir. No para niños <5kg, no en personas con problemas renales, no para mujeres embarazadas y amamantando
Cloroquina (solo en áreas donde parasitos sensitivos)	Cloroquina (150mg) 2 tabletas semanalmente	Cloroquina 5mg/kg peso corporal semanalmente hasta máximo 300mg	Comenzar 1-2 semanas antes del viaje a la zona malarica. Tomar semanalmente mismo día mientras en zona malarica y hasta 4 semanas de salir de zona
Doxiciclina	Doxiciclina (100mg) 1 tableta diaria	> 8 kg: 2.2 mg/kg peso corporal hasta dosis adulto de 100mg	Comenzar 1-2 días antes del viaje a la zona malarica. Tomar la misma hora del día mientras en zona malarica y continuar por 4 semanas después de salir del área. No para niños menores de 8kg peso corporal y mujeres embarazadas
Mefloquina (solo en áreas donde parasito sensitivo)	Mefloquina (250mg sal) 1 tableta semanalmente	< 9 kg peso corporal: 4.6 mg/kg semanal >9-19 kg: ¼ tab semana >19-30kg: ½ tab semana >30-45kg: ¾ tab semana >45 kg: 1 tab semanal	Comenzar 2 semanas antes del viaje a la zona malarica. Tomar semanalmente y por 4 semanas después de salir de la zona. No para personas con depresión o problemas psiquiátricas

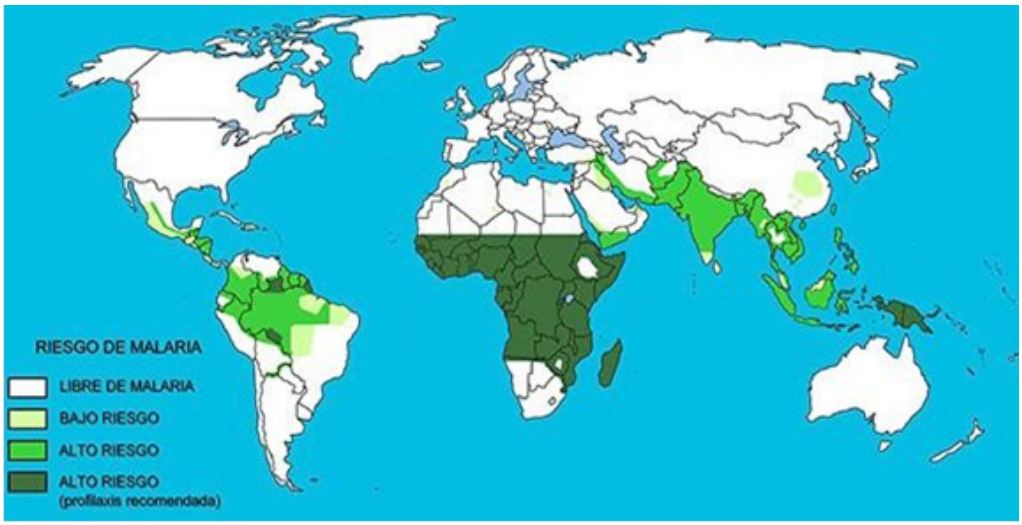
Nota: La quimioprofilaxis para paludismo no es una política nacional.

Fuente: Sanford Guide Antimicrobial Therapy 2015

Anexo 3: Orientaciones sobre uso de medidas preventivas**

Zona de transmisión	Riesgo de Paludismo	Tipo de prevención
Tipo I	Riesgo muy limitado de transmisión de Paludismo	Prevención de la picada de mosquito
Tipo II	Riesgo de transmisión de *P. vivax* o casos de P.falciparum sensibles a la CQ	Prevención de la picada de mosquito + quimioprofilaxis con CQ
Tipo III	Riego de transmisión de *P. vivax P. falciparum*, combinado con emergencia de resistencia a la CQ	Prevención de la picada de mosquito + quimioprofilaxis con CQ + proguanil
Tipo VI	Elevado riesgo de transmisión de P. falciparum con resistencia a los antimalárico reportada; o Riesgo moderado/bajo de P.falciparum, en combinación con altos niveles de resistencia a los antimaláricos reportados.	Prevención de la picada de mosquito + quimioprofilaxis con atovacuone-proguanil, doxiciclina o mefloquina (a seleccionarse de acuerdo al reporte de los patrones de resistencia)

** Tomada del guía de la OMS (International Travel and Health, 2012)



Tipo I Libre de Paludismo - Tipo II Bajo riesgo - Tipo III Alto riego con profilaxis recomendada - Tipo IV Alto riesgo con profilaxis – recomendada

Anexo 4: Vacunas contra el Paludismo (OMS 2016)

Actualmente, no hay ninguna vacuna autorizada contra el Paludismo u otro parásito humano alguno. La investigación sobre una vacuna contra el Paludismo por P. falciparum, conocida como RTS,S/AS01, está muy avanzada. Esta vacuna fue objeto de evaluación mediante un gran ensayo clínico realizado en siete países africanos y obtuvo el dictamen favorable de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos en julio de 2015.

En octubre de 2015, dos grupos consultivos de la OMS recomendaron la aplicación experimental de la vacuna RTS,S/ASO1 en un número limitado de países africanos. La OMS adoptó estas recomendaciones y es firme partidaria de realizar estos estudios experimentales como siguiente paso para conseguir la primera vacuna contra el Paludismo.

En noviembre de 2016 la OMS anunció que la vacuna RTS,S se empezará a utilizar en proyectos piloto en 3 países del África subsahariana. La financiación de la fase inicial del programa está asegurada, y el inicio de la vacunación está prevista para 2018. Estos proyectos piloto podrían abrir el camino a una utilización más amplia de la vacuna, siempre que su seguridad y eficacia se consideren aceptables.

Organización Internacional para las Migraciones (OIM)
El Organismo de las Naciones Unidas para la Migración