

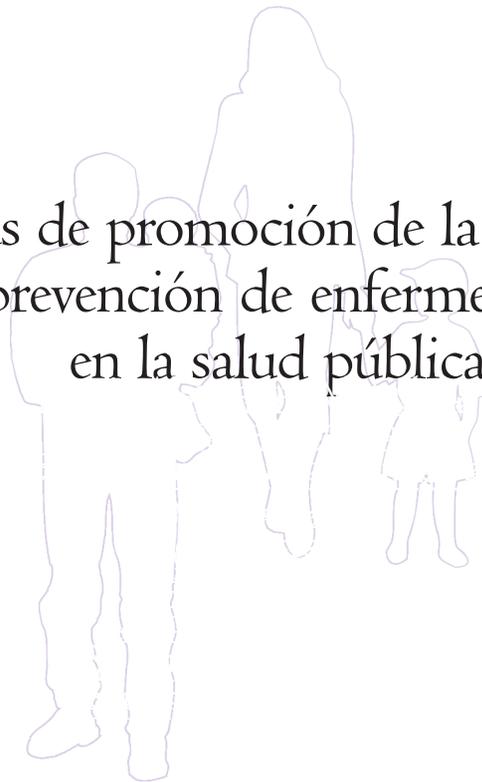




Ministerio de la Protección Social  
Programa de Apoyo a la Reforma de Salud  
Universidad Nacional de Colombia  
Instituto de Investigaciones Públicas

## Tomo III

Guías de promoción de la salud  
y prevención de enfermedades  
en la salud pública





© 2007 Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - PARS  
Ministerio de la Protección Social - MPS

ISBN: 978-958-98220-0-5

Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública  
Bogotá, Colombia  
Mayo 2007

## Colección PARS

Teresa Tono Ramírez  
Directora general

Marcela Giraldo Samper  
Directora editorial

Ana Mejía Parra  
Adriana Cristina Pulido Álvarez  
Coordinación técnica y editorial

Editorial Scripto Ltda.  
Impresión y acabados  
Calle 76 Bis No 20C-19  
Teléfonos: 217 38 30 - 606 20 71 - 606 74 30  
Bogotá, D.C.

[www.minprotecciónsocial.gov.co](http://www.minprotecciónsocial.gov.co)  
Cra. 13 No. 32-78  
Teléfono 3305000, extensiones 1843/1503  
Línea de atención al ciudadano  
En Bogotá, 3305000, extensiones 1503/1843  
Resto del país, 018000910097

## MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL - MPS

Diego Palacio Betancourt  
Ministro de la Protección Social

Carlos Jorge Rodríguez  
Ramiro Guerrero Carvajal  
(Julio 2004 - enero 2007)  
Viceministro Técnico

Blanca Elvira Cajigas de Acosta  
Eduardo José Alvarado Santander  
(Marzo 2004 - octubre 2006)  
Viceministro de Salud y Bienestar

Leonardo Cubillos Turriago  
Alfredo Luis Rueda Prada  
(Marzo 2004 - febrero 2007)  
Director General de Gestión de la Demanda

## PROGRAMA DE APOYO A LA REFORMA DE SALUD - PARS

Teresa Tono Ramírez  
Directora Ejecutiva

Jaime Ramírez Moreno  
Coordinador Técnico

María del Rosario Estrada Moncayo  
Coordinadora Administrativa y Financiera

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Instituto de Salud Pública

Instituto de Investigaciones Clínicas

Carlos Agudelo Calderón

Director del Proyecto

Rodrigo Pardo

Coordinador

Hernando Gaitán

Coordinador

Pio Iván Gómez

Coordinador

Análida Pinilla Roa

Coordinadora

Juan Carlos Bustos

Coordinador

Claudia Liliana Sánchez

Asistente de Investigación

Francy Pineda

Asistente de Investigación

## Revisores Universidad Nacional

Alejandro Bautista	Juan Manuel Pardo
Análida Elizabeth Pinilla	Lady Rodríguez
Ariel Iván Ruiz	Lilia Lancheros Páez
Arturo Parada Baños	Lina Marcela Parra
Carlos Agudelo	Manuel Vargas
Carlos Álvarez	Maria Clara Echeverry
Claudia Sánchez	Maria del Pilar Barrera
Diego Fernando Viasus	Mauricio Betancourt
Doris Garzón	Mauricio Coll
Edgar Sánchez	Mauricio Rodríguez
Fabio Rivas	Michel Faizal
Gustavo Rincón	Miguel Aragón
Jaime Alberto Patiño	Myriam Saavedra Estupiñán
Jaime Arenas	Pablo Latorre
Jefferson Buendía	Paola Durán
Jenny Gaona Narváez	Pío Iván Gómez
Jorge Rubio Romero	Rodrigo Pardo
Jorge López	Sandra Milena Gualtero
Juan Carlos Bustos	Santiago Currea
Juan Fernando Agudelo	Santiago Nichols

Acompañamiento institucional Ministerio de la Protección Social  
Dirección General de Gestión de la Demanda  
Sandra Tovar Valencia

Programa de Apoyo a la Reforma de Salud  
Adriana Cristina Pulido Álvarez  
Leonardo Cubillos Turriago

Dirección General de Salud Pública

Martha Velandia  
Luz Elena Monsalve  
Lorenza Ospino Rodríguez  
Sonia Rodríguez  
Ernesto Moreno Naranjo  
Julio César Padilla  
Gloria Puerta  
Mónica Dávila Valencia  
Martha Rodríguez  
Jesús Alberto Chacón  
Carlos Hernández Niño  
Ana del Carmen Castañeda  
Esperanza Muñoz  
Otto González  
Ingrid Gavela

Dirección General de Calidad de Servicios

Marcela Giraldo Suárez  
Flor Elsa Villafradez  
Cecilia Bustos O.

Director General de Análisis y Política de Recursos Humanos en Salud

Juan Carlos Trujillo de Haart

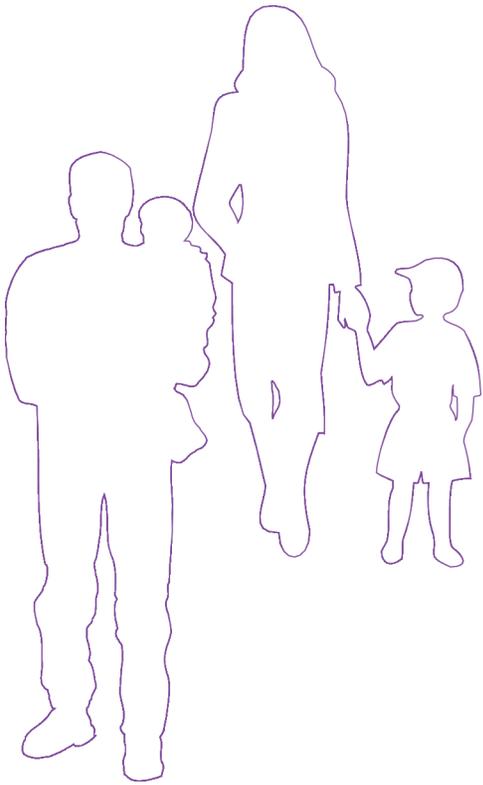
Supersalud – Grupo de Calidad

Slim Valenzuela

# Tabla de contenido general

## Tomo III

<b>Guía 18.</b> Guía de atención de la lepra.....	19
<b>Guía 19.</b> Guía de atención de la malaria .....	71
<b>Guía 20.</b> Guía de atención del dengue .....	133
<b>Guía 21.</b> Guía de atención de la leishmaniasis .....	175
<b>Guía 22.</b> Guía de práctica clínica fiebre amarilla .....	221
<b>Guía 23.</b> Guía de atención de la enfermedad de Chagas .....	255



## Presentación

Las *Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública* integran la evidencia científica internacional, los conocimientos y habilidades clínicas y la experiencia en gestión de servicios de salud de cerca de trescientos profesionales que representaron a más de ochenta entidades del sector de la protección social para proporcionar herramientas que contribuyan al mejoramiento de la salud en la población colombiana.

Las 23 Guías que se presentan en dos tomos, se hicieron con el objetivo de formular recomendaciones basadas en la evidencia para la ejecución de importantes actividades de promoción de la salud y prevención de enfermedades prioritarias, que a su vez conduzcan al mejoramiento de la calidad de la atención y el uso racional de los recursos en salud del Sistema general de seguridad social en salud (SGSSS).

Otro objetivo fue el de generar insumos para la revisión y actualización de los planes obligatorios de salud -POS contributivo y subsidiado- mediante la revisión y actualización de un amplio grupo de guías y normas incluidas en la resolución 412 de 2000.

Este esfuerzo conjunto responde a los lineamientos y políticas del Ministerio de la Protección Social para atender las diversas necesidades de salud de la población colombiana mediante actividades de promoción y fomento de la salud, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de enfermedades específicas.

Las *Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública*, fueron elaboradas o actualizadas de acuerdo con metodologías para el desarrollo de guías reconocidas internacionalmente, durante dos años de trabajo continuo y coordinado entre los institutos de Salud Pública y Epidemiología Clínica de la Universidad Nacional de Colombia, el Ministerio de la Protección Social (MPS) y el Programa de Apoyo a la Reforma de Salud (PARS).

Las 23 Guías recogen 22 de los 33 temas incluidos en las normas técnicas y algunas guías de la resolución 412 de 2000. Además se hizo la Guía de atención de la enfermedad de Chagas, para la cual no se contaba con una guía nacional. Para esta publicación, las guías se clasificaron en tres grupos: detección temprana, protección específica y atención.

Las *Guías de detección temprana* recogen una serie de recomendaciones para identificar e intervenir tempranamente los principales riesgos en salud en las diferentes etapas de la vida (incluyendo el embarazo) y también detectar signos y síntomas tempranos de enfermedades prevalentes en Colombia, con el fin de posibilitar diagnósticos y tratamientos oportunos.

Las *Guías de protección específica* ofrecen recomendaciones basadas en la evidencia para el desarrollo de actividades de prevención de la enfermedad en poblaciones específicas y de atención en salud, así como situaciones especiales como el parto y el control de la fertilidad.

Las *Guías de atención* ofrecen recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de un grupo de enfermedades infecciosas de interés en salud pública en Colombia tales como: tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, meningitis meningocócica, lepra, malaria, dengue, leishmaniasis, fiebre amarilla y enfermedad de Chagas.

Estas Guías ofrecen también recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de tres enfermedades crónicas prevalentes en Colombia: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo I y la diabetes mellitus tipo 2.

Por último, las *Guías de atención de las complicaciones hipertensivas y hemorrágicas asociadas con el embarazo* ofrecen recomendaciones para el diagnóstico y manejo adecuado de estas graves y frecuentes complicaciones del embarazo.

Las Guías se presentan como lineamientos basados en la evidencia para prestaciones en salud en el SGSSS y no como normas de obligatorio cumplimiento. El Ministerio de la Protección Social emitirá posteriormente las actualizaciones de las normas correspondientes.

Las fortalezas del proceso de desarrollo de estas guías son la revisión y actualización de guías y normas técnicas probadas por cinco años en el país, la revisión y análisis detallado de la literatura científica internacional, la activa participación multidisciplinaria y la amplia discusión y

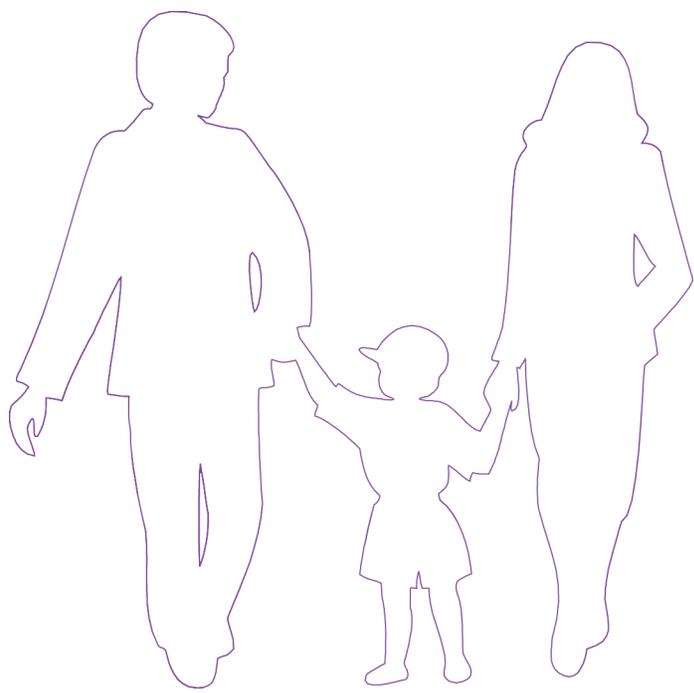
análisis de los temas incluidos en las diferentes guías para sugerir recomendaciones en un proceso organizado y transparente. Por tanto, se espera que estas Guías sean aceptadas y utilizadas por parte de los profesionales de la salud en el marco del SGSSS.

Queda pendiente la evaluación de las implicaciones económicas de las guías y realizar los estudios necesarios para que se considere la inclusión al POS contributivo y subsidiado de algunos medicamentos, laboratorios o procedimientos identificados con las guías. De esta forma se completará la implementación de las Guías y el cumplimiento de sus objetivos.

El desarrollo de Guías debe ser un proceso dinámico y participativo. Por tanto, con esta publicación se continua el camino para la difusión y utilización de estas herramientas clínicas y de gestión de servicios de salud. En nombre del MPS y del PARS, agradezco a las entidades que contribuyeron en este esfuerzo y las invito a que apoyen su difusión, aplicación y evaluación.

Así mismo, los animo a continuar con la discusión de sus contenidos, identificar nuevos temas para el desarrollo de otras Guías y contribuir a la actualización de las presentes Guías.

**Teresa Tono Ramírez**



## Introducción

Las Guías técnicas son una de las herramientas de garantía de la calidad del Sistema general de seguridad social en salud (SGSSS). Están dirigidas a disminuir la variabilidad de las prácticas, obtener los mejores resultados, optimizar el uso de los recursos de la atención, a estimular la promoción de la salud y prevención de eventos de importancia en salud pública y a racionalizar los costos del sector. Estas Guías técnicas tienen una vigencia limitada en el tiempo, siendo instrumentos flexibles y perecederos que deben ser revisados con frecuencia para lograr sus objetivos y mantener su vigencia y utilidad.

Hay un interés creciente en los últimos años por desarrollar y perfeccionar guías en práctica clínica para numerosas condiciones y eventos de importancia clínica. Debe reconocerse que es una estrategia en desarrollo que va modificando sus referentes, modelos, estándares de calidad y sus formatos. En Colombia se han suscrito convenios de cooperación internacional en tal sentido y el Ministerio de la Protección Social (MPS) es miembro fundador de la Red Iberoamericana de Guías en Práctica Clínica para la calidad de la asistencia sanitaria. Este organismo, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Comunidad Europea, reúne los países hispano parlantes, Portugal y Brasil en un esfuerzo por mejorar la calidad de las guías que se utilizan en estos países.

La construcción de las guías ha adoptado metodologías diversas a lo largo del tiempo y de la recomendación derivada del Comité de Expertos, se ha pasado a las recomendaciones basadas en la evidencia y la formulación multidisciplinaria incorporando los valores de la sociedad y respetando las prácticas culturalmente aceptadas.

Más recientemente, estos instrumentos se han sometido a un proceso de revisión que reconozca, entre otros aspectos, la relevancia, el impacto comu-

nitario, la racionalidad económica y los aspectos culturales y tradicionales de los comportamientos en salud.

El Ministerio de Salud de Colombia, hoy Ministerio de la Protección Social, expidió en el año 2000 la resolución 412 con el propósito de dotar al sistema de salud de indicaciones claras para enfrentar los problemas de salud más relevantes en el momento y ha sido complementada con decretos reglamentarios y con disposiciones que se ocupaban de verificar su cumplimiento.

Cinco años después, el Ministerio acometió la tarea de revisar los contenidos de las normas técnicas y algunas guías de atención incluidas en la resolución 412 de 2000, incorporando en el proceso elementos metodológicos ampliamente aceptados en el ámbito internacional, ampliando la masa crítica de participantes en su construcción y reconociendo la realidad siempre cambiante de las dinámicas poblacionales que modifican el grado de uso y utilidad de los instrumentos.

Los dos tomos que se presentan reúnen el producto de dos años de trabajo continuo de un nutrido grupo de académicos y expertos, con el acompañamiento de los diferentes actores del Sistema general de seguridad social en salud directamente afectados por los resultados. Se contó con la orientación del Programa de Apoyo a la Reforma de Salud (PARS) y las direcciones de Gestión de la Demanda en Salud y Salud Pública del Ministerio de la Protección Social y con la coordinación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, a través de los institutos de Salud Pública e Investigaciones Clínicas.

Nos complace presentar al país y a todos los actores del sector de la salud estos documentos técnicos que aspiramos faciliten la toma de decisiones y la utilización de instrumentos flexibles a la vez que robustos, para avanzar en sus procesos de calidad.

**Rodrigo Pardo**

Director

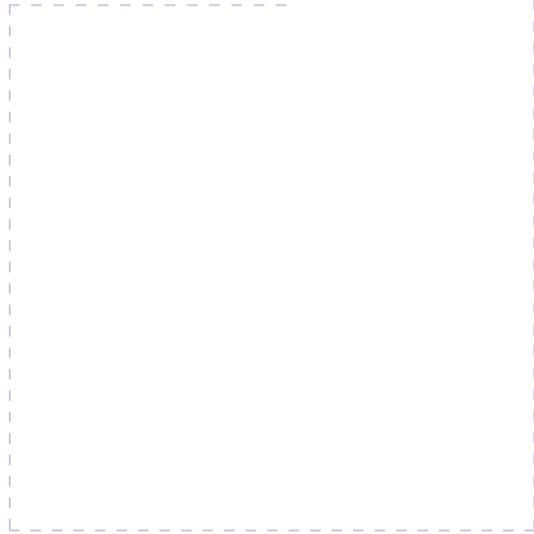
Instituto de Investigaciones Clínicas

**Carlos Agudelo**

Director

Instituto de Salud Pública

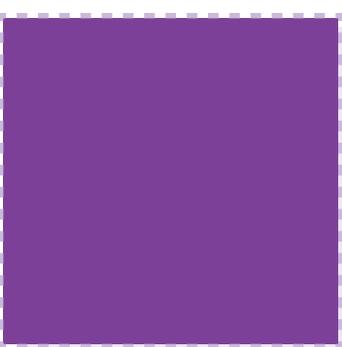
Universidad Nacional de Colombia



Tercera parte



Guías de atención





Guía I8  
Guía de atención de la lepra

Michel Faizal

Revisor

Gustavo Rincón

Revisor

Mauricio Betancourth

Revisor

Carlos A. Agudelo Calderón

Director del proyecto

Rodrigo Pardo

Coordinador

Hernando Gaitán

Coordinador

Pío Iván Gómez

Coordinador

Analida Pinilla Roa

Coordinadora

Juan Carlos Bustos

Coordinador

Claudia Liliana Sánchez

Asistente de investigación

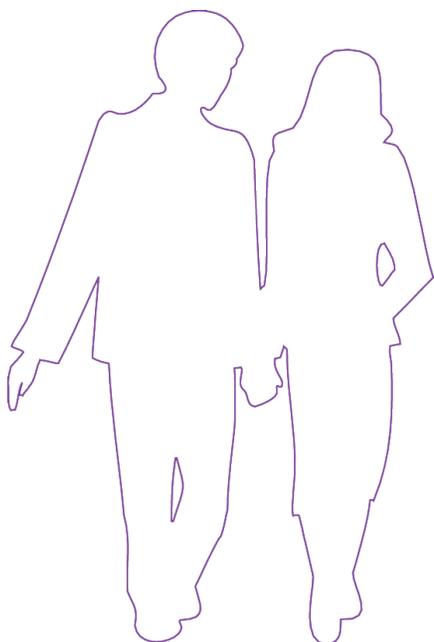
Francy Pineda

Asistente de investigación

## Lista de participantes en la socialización

INSTITUCION	NOMBRE
Ministerio la de la Protección Social	Ernesto Moreno Naranjo
Instituto Nacional de Salud	Jacquelin Espinosa Martínez
Instituto Nacional de Salud	María Consuelo Garzón
Instituto Nacional de Salud	Édgar Parra
Sanatorio Agua de Dios	Martha Stella Sarmiento
Sanatorio Agua de Dios	Fernando Torres
Sanatorio Agua de Dios	Rafael Pinto García
Sanatorio Agua de Dios	Daguer Berrío
Centro Dermatológico Federico Lleras	Martha Inírida Guerrero
Centro Dermatológico Federico Lleras	Clara Inés León
Centro Dermatológico Federico Lleras	Luis Arturo Gamboa
Organización Panamericana de la Salud	Martha Idalí Saboya
Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT/CES)	Nora Cardona
Salud Casanare	María Nieves Díaz
Secretaría Distrital de Salud	Ana Sofía Alonso
Secretaría Distrital de Salud	Hilda Hidalgo
Secretaría Distrital de Salud	Hilda Hidalgo
Secretaría de Salud Amazonas	Ligia Pérez
Secretaría de Salud Antioquia	Margarita Giraldo
Secretaría de Salud Cauca	Helena Quintero
Secretaría de Salud Guaviare	Dayana Pinto
Secretaría de Salud Nariño	José Garzón
Secretaría de Salud Norte Santander	Antonia Garza Cárdenas
Secretaría de Salud Putumayo	Norberto Arciniégas
Secretaría de Salud Risaralda	Luis Ancízar López
Secretaría de Salud Santander	Lipsomia Rondón
Secretaría de Salud Tolima	Constanza Sabogal
Secretaría de Salud Valle	Gladys Domínguez
Secretaría de Salud Vaupés	Yolima Reyes
Secretaría de Salud Vichada	Xiomara Villamizar
Secretaría de Salud Sucre	Jorge Emilio Alcalá
Secretaría de Salud Caldas	Mercedes Pineda
Secretaría de Salud Córdoba	Ruby Hernández
Particular	Esperanza Meléndez
Paciente	Alfredo Trujillo

INSTITUCION	NOMBRE
Paciente	Norberto Arciniegas
Particular	Julián Vargas
Asociación Alemana	Martha Cecilia Barbosa
Asociación Alemana	Guillermo Andrés Escobar
Universidad de la Sabana	Gerzaín Rodríguez
Biomedicina	Javier Ortega Diaz
Universidad Nacional	Rodrigo Pardo
Universidad Nacional	Claudia Platarrueda
Universidad Nacional	Michel Maizal
Universidad Nacional	Gustavo Rincón
Universidad Nacional	Mauricio Betancourth
Universidad Nacional	Catherin Agudelo
Universidad Nacional	Claudia Sánchez
Universidad Nacional	Martha Murcia

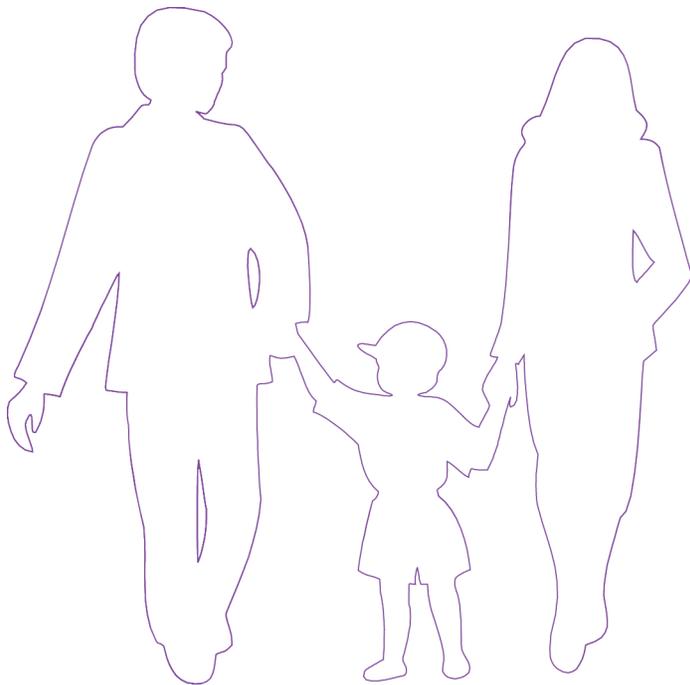


# Contenido

	Páginas
<b>I. Introducción</b> .....	27
<b>2. Metodología</b> .....	27
<b>3. Justificación</b> .....	29
<b>4. Definiciones</b> .....	29
4.1 Definición de la enfermedad .....	29
4.2 Definición de caso de lepra .....	29
4.3 Definición de convivientes .....	30
<b>5. Epidemiología</b> .....	30
<b>6. Etiología</b> .....	31
<b>7. Fisiopatología</b> .....	31
<b>8. Clasificación</b> .....	32
<b>9. Manifestaciones clínicas</b> .....	33
9.1 Sistema nervioso periférico .....	34
9.2 Lepra neural pura .....	35
<b>10. Reacciones lepróticas</b> .....	37
10.1 Reacción tipo I .....	37
10.2 Reacción tipo II .....	37
<b>II. Diagnóstico</b> .....	38
11.1 Clínico .....	38
11.2 Bacteriológico .....	38
11.2.1 Linfa .....	39
11.2.2 Distribución de muestras de la linfa .....	39

	Página
II.2.3 Técnica y coloración.....	40
II.2.4 Lectura .....	40
II.2.5 Procedimiento para el cálculo del índice bacilar (IB) .....	40
II.3 Histopatológico .....	41
II.4 Otros métodos diagnósticos .....	41
II.5 Diagnóstico de lepra neural pura .....	41
II.5.I Criterios paraclínicos .....	42
<b>I2. Tratamiento .....</b>	<b>43</b>
I2.1 Paucibacilar .....	43
I2.2 Multibacilar .....	44
I2.3 Reacciones lepróticas .....	44
I2.3.I Tratamiento de la reacción tipo II severa .....	45
I2.4 Tratamiento de la lepra neural pura .....	45
I2.5 Resistencia a la PQT .....	46
I2.6 Recidiva a la PQT .....	46
I2.7 Seguimiento y control .....	46
I2.8 Estudio de convivientes .....	47
I2.9 Abandono del tratamiento .....	48
<b>I3. Alta por finalización del tratamiento .....</b>	<b>48</b>
<b>I4. Prevención y rehabilitación .....</b>	<b>49</b>
I4.1 Objetivos .....	49
I4.2 Componentes .....	49
I4.2.I Educación al paciente .....	49
I4.2.2 Educación en salud .....	49
I4.2.3 Educación a la familia y a la comunidad .....	50
I4.3 Evaluación de la discapacidad .....	50
I4.4 Rehabilitación física de la lepra .....	51
I4.4.I Objetivos .....	51

	Página
I4.4.2 Componentes .....	51
I4.4.3 Actividades .....	51
I4.4.4 Procedimientos de terapia física .....	52
I4.5 Salud mental en pacientes con lepra .....	52
<b>I5. Control del paciente en poliquimioterapia .....</b>	<b>52</b>
I5.1 Control médico .....	52
I5.2 Control por enfermería o por auxiliar .....	53
I5.3 Entrega del tratamiento .....	53
I5.4 Información y notificación .....	54
I5.4.1 Notificación.....	54
I5.4.2 Indicadores epidemiológicos .....	54
<b>I6. Lepra en casos especiales .....</b>	<b>54</b>
I6.1 Embarazo .....	54
I6.2 Infección por VIH .....	54
I6.3 Tuberculosis.....	54
<b>I7. Flujogramas .....</b>	<b>55</b>
<b>I8. Cuadro resumen de la evidencia .....</b>	<b>58</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>63</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>67</b>
<b>Tablas y gráficos</b>	
<b>Tabla I. Grados de recomendación y niveles de evidencia .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabla 2. Tabla de clasificación .....</b>	<b>32</b>



## 1. Introducción

La lepra es una enfermedad infecciosa con probable susceptibilidad genética y de larga evolución, que se transmite por el contacto directo y prolongado con pacientes de las formas abiertas (bacilíferos) y afecta múltiples órganos causando secuelas en ocasiones irreversibles. La actualización de la *Guía de atención de la lepra* constituye un conjunto de recomendaciones asistenciales que intentan proporcionar información acerca del diagnóstico y tratamiento del paciente con lepra

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Estas recomendaciones son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica como quiera que los avances en terapéutica puedan modificar las recomendaciones presentes y entonces tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

## 2. Metodología

Con el fin de obtener la información necesaria para realizar esta Guía se efectuó una revisión sistemática de la literatura disponible, utilizando los portales de MEDLINE y la colaboración COCHRANE. Las palabras claves utilizadas en la búsqueda, tanto en español como en inglés fueron: lepra, diagnóstico, RCP, portadores asintomáticos, convivientes, contactos, tratamiento, lepra neural pura, biopsia neural y leproreacciones. La búsqueda se realizó entre el 20 de julio y el 15 de noviembre de 2005. Se tomaron en consideración revisiones recientes de la literatura en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la lepra así como estudios de observación de cohorte prospectivos y retrospectivos y algunos estudios transversales y series de casos. El seguimiento de los pacientes en los estudios de cohorte fue entre cinco y diez años.

De manera adicional, se contó con los documentos: autoinstrucción en análisis de situaciones de epidemia en enfermedad de Hansen, y el Consenso de Bauru para la validación del diagnóstico de Hansen en estados endémicos en Brasil; cedidos por la Secretaría de Vigilancia en Salud y el Ministerio de Salud de Brasil, Instituto Lauro De Souza Lima, Bauru, Sao Paulo, julio de 2004.

La calificación de la evidencia se realizó teniendo en cuenta la escala de Oxford. A continuación se anexa la Tabla I de grados de recomendación y niveles de evidencia.

**Tabla 1**  
**Grados de recomendación y niveles de evidencia**

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados (1) (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/* ECA individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

Las abreviaturas usadas en este documento son:

- I: lepra indeterminada
- T: lepra tuberculoide
- L: lepra lepromatosa
- BB: lepra borderline-borderline
- BL: lepra borderline lepromatosa
- BT: lepra borderline tuberculoide
- PB: forma paucibacilar
- MB: forma multibacilar
- PQT: poli-quimioterapia

RCP: reacción en cadena de la polimerasa  
BAAR: bacilos ácido-alcohol-resistentes

Es el deseo de los autores que esta Guía se convierta en una herramienta aplicable y útil para los médicos de todo el país y que las nuevas conductas recomendadas en este documento disminuyan la carga de la enfermedad.

A lo largo del documento se citará la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y luego el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia I: (AI)

### 3. Justificación

La lepra constituye en el país una enfermedad de interés en salud pública, a pesar que la incidencia de la enfermedad ha disminuido es necesario contar con herramientas para el apropiado diagnóstico y tratamiento de esta patología.

El objetivo de la *Guía de atención de lepra* es el de ofrecer recomendaciones asistenciales sobre el diagnóstico y tratamiento del paciente con lepra para facilitar se atención adecuada previniendo o tratando la discapacidad secundaria a esta enfermedad.

## 4. Definiciones

### 4.1 Definición de la enfermedad

La lepra es una enfermedad infecciosa con probable susceptibilidad genética y de larga evolución, que se transmite por el contacto directo y prolongado con pacientes de las formas abiertas (bacilíferos) y afecta múltiples órganos causando secuelas en ocasiones irreversibles (1)

La infección es producida por un bacilo requiriendo de la participación de factores inmunogenéticos para el desarrollo de la enfermedad (2).

### 4.2 Definición de caso de lepra

La Organización Mundial de la Salud define como caso de lepra al paciente que no ha completado el tratamiento para la enfermedad, ya sea en sus formas paucibacilares o multibacilares o que reúne uno o más de los siguientes criterios (1):

- Lesiones cutáneas eritematosas o hipopigmentadas acompañadas de disminución o pérdida de la sensibilidad
- Engrosamiento de nervios periféricos asociados con alteraciones sensitivas motoras de los territorios inervados
- Baciloscopia positiva en linfa.

### 4.3 Definición de convivientes

Se define como conviviente a las personas que residen intradomiciliariamente con el paciente (caso índice) durante un período mínimo de seis meses (1, 36); esta definición incluye niños menores de seis meses.

## 5. Epidemiología

La lepra afecta a personas en todo el mundo. Hacia finales del año 2003 se registraron 620.672 casos nuevos y 534.311 pacientes se encontraban en tratamiento. En 1985 cerca de 122 países eran considerados endémicos y hacia el año 2003, unos 12 países presentaron altos niveles de endemicidad con más de un caso por 10.000 habitantes, siendo Brasil y la India los más afectados. (1, 2, 4).

En Colombia, fueron registrados 1.535 pacientes en tratamiento y 518 casos nuevos en el año 2003; los departamentos afectados, en orden decreciente, son: Valle, Norte de Santander, Santander, Cesar, Huila, Magdalena, Bolívar y la ciudad de Bogotá. Durante el año 2004, se notificaron 470 casos nuevos de lepra, siendo el departamento del Valle el de mayor incidencia, reportando 27% de estos casos (5).

En Colombia y en el resto del mundo se ha registrado un descenso en el problema debido al tratamiento con la poliquimioterapia multibacilar, el abordaje horizontal, abandonando el esquema vertical de tratamiento en centros especializados (2).

Desde un punto de vista epidemiológico, llama la atención que el descenso mundial de la prevalencia de la lepra no se ha acompañado de un descenso en su incidencia, es decir, que no se haya podido prevenir la transmisión, a pesar de que se haya adoptado la poliquimioterapia en programas con un seguimiento muy estricto (2).

En Colombia el fenómeno epidemiológico se ve reflejado en el estancamiento de la incidencia a pesar del descenso en la prevalencia.

En 1998, la incidencia fue de 586 casos, 1.5/100.000 habitantes, la prevalencia fue de 2.850 pacientes en tratamiento 0,7/10.000; en el año 2003 la incidencia fue de 518 casos y la prevalencia 1.535 casos. Para el 2004 la prevalencia fue del 0.1/10.000 habitantes. A pesar del subregistro de pacientes relacionados con los problemas de orden público y el descuido de los programas de vigilancia y control, la tasa de prevalencia es inferior a 1/10.000 habitantes, ubicándose el país en un período de poseliminación (2).

## 6. Etiología

El agente infeccioso es *Mycobacterium leprae* o bacilo de «Hansen» que tiene un diámetro de 0,3 a 0,5 micras, longitud de 4 a 5 micras, está curvado ligeramente en uno de los extremos y conforma aglomerados (globias), lo cual le permite resistir los embates del sistema inmunológico (2). El bacilo presenta coloración Ziehl Neelsen (ZN +); y tiene un tiempo de duplicación de entre 12 y 14 días; en razón del largo período de incubación es difícil el cultivo empleando métodos convencionales; en centros de investigación, el bacilo se cultiva en armadillos de 7, 9 y 11 bandas.

La enfermedad es exclusiva del ser humano y se transmite en convivencia prolongada de persona a persona a través de las vías aéreas o por abrasiones cutáneas, siendo el primer mecanismo el más importante. El período de incubación es de tres a cinco años, pero puede llegar a diez años (2).

En los pacientes, el bacilo se encuentra en las lágrimas, la orina, las heces, sin tener algún papel en la transmisión. Aunque el bacilo es hallado en la leche de las madres afectadas, no implica la prohibición de la lactación debido a que los factores inmunológicos de la leche, protegen contra la enfermedad (2, 6, 7, 8).

## 7. Fisiopatología

El bacilo es transmitido y penetra a través de las vías aéreas superiores o heridas cutáneas y es atacado y destruido por los polimorfonucleares neutrófilos; si logra evadir este mecanismo defensivo, el bacilo es fagocitado por los macrófagos o células de Langerhans atravesando las paredes de los endotelios, llegando a los vasos y ganglios linfáticos donde los macrófagos presentan los antígenos a los linfocitos T CD4 ó T CD8, determinando la forma de enfermedad leprótica (2).

Llama la atención que el descenso mundial de la prevalencia de la lepra no se ha acompañado de un descenso en su incidencia, es decir, que no se haya podido prevenir la transmisión.

Este complejo bacilo-macrófago se aloja en la piel mucosa en donde las bajas temperaturas y tolerancia inmunológica habilitan el desarrollo de la enfermedad.

En la piel, el complejo bacilo-macrófago se localiza en la unión dermoepidérmica, folículo piloso, glándula sebácea, músculo piloerector, glándulas sudoríparas, alrededor de los vasos sanguíneos y nervios. De acuerdo con el mecanismo

inmunogenético, el huésped finalmente determinará la forma de la enfermedad (polos), ya sea hiperérgica o anérgica (2).

La forma hiperérgica (T CD4) es de alta reactividad inmune lo cual lleva a la destrucción de los anexos cutáneos, compresión de los vasos sanguíneos sin vasculitis y destrucción de los filetes nerviosos.

La forma (polo) anérgica de la enfermedad está determinada por células T CD8 y se caracteriza por la tolerancia inmunológica. Los bacilos se desarrollan libremente dentro de los macrófagos produciendo cambios lipídicos intracelulares denominados «células espumosas de Virchow», determinando granulomas de células espumosas que contienen bacilos sin la característica destructiva de la forma hiperérgica (2, 6-II).

## 8. Clasificación

Basado en características inmunológicas, bacteriológicas, histológicas y clínicas, la lepra se clasifica en: indeterminada (I), tuberculoide (T) (hiperérgica), borderline-tuberculoide (BT), borderline-bordeline (BB), bordeline-lepromatosa (BL) y lepromatosa (L) (anérgica). Con el fin de simplificar el tratamiento, la OMS, de acuerdo con criterios con bacteriológicos, clasifica a los pacientes en paucibacilares y multibacilares, si se detectan o no bacilos a la baciloscopia o la biopsia de piel (2, 6-10).

**Tabla 2**  
**Tabla de clasificación**

Clasificación	Espectro de la lepra				
	T	BT	BB	BL	L
Ridley y Joplin <sup>1</sup>					
OMS	Paucibacilar (PB)		Multibacilar (MB)		
Indeterminada (I)					

<sup>1</sup> ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

## 9. Manifestaciones clínicas (Anexos 2 - 4)

Las características clínicas de la enfermedad están relacionadas con la fisiopatogenia inmunogenética. Los pacientes de alta reactividad celular (hiperergia) T ó BT presentan enfermedad limitada y focal. Las formas anérgicas BL y L expresan enfermedad difusa y múltiple (2).

Las principales características clínicas de la enfermedad están determinadas por el número de lesiones, la morfología, la superficie, la presencia de pelos, la sudoración, el color, la sensibilidad y los órganos comprometidos.

*Número de lesiones:* forma T, una o dos lesiones, BT, múltiples lesiones que ascienden en número en BB, BL y L. En la forma T hay presencia de placas redondeadas de bordes nítidos. En la forma L, nódulos firmes, difusos, tumefacciones imprecisas ampliamente distribuidas por el tegumento e infiltrando la frente, cejas, pómulos, mentón, orejas y demás áreas de la superficie corporal. La forma *borderline-borderline* (BB) está representada por placas anulares en cuyo centro se encuentra piel de apariencia normal, son lesiones similares al queso gruyère. La forma *borderline-tuberculoide* (BT) se manifiesta con placas típicas de la forma T entremezcladas con placas de la forma BB. La forma *borderline-lepromatosa* (BL) se identifica por la presencia de lesiones L y placas BB. La forma indeterminada (I) está representada por placas y máculas blancas xeróticas, con pérdida parcial de la sensibilidad (2).

En cuanto al compromiso anaxial, es frecuente la xerosis por compromiso parcial de la glándula sebácea; anhidrosis total en las formas T y BT; parcial en la forma BB, y sin alteración en las formas BL y L. La ausencia de pelos (atriquia) es total en las formas T y BT, parcial en BB y normal en las formas BL y L.

En cuanto al compromiso de la sensibilidad, se alteran en orden secuencial la sensibilidad a la temperatura, dolor y, por último, al tacto superficial. Estos hallazgos ocurren completamente en la forma T, parcialmente en la forma BT y focalmente en la forma BB. En las formas BL y L la sensibilidad es normal (2).

Debido a la amplia gama de lesiones que pueden encontrarse en la enfermedad, deben tenerse en cuenta algunos diagnósticos diferenciales. En la forma tuberculoide el granuloma anular, tiña facial, sarcoidosis, linfoma cutáneo, eccemas y psoriasis. La forma indeterminada debe diferenciarse de la pitiriasis rosada, pitiriasis alba, pinta, vitiligo, hipopigmentación posinflamatoria, nevus anémicos, acromia parasítica y morfea en placas.

La lepra lepromatosa puede confundirse con la leishmaniasis difusa anérgica, lobomicosis, eritema nodoso y neurofibromatosis. Por su parte, en la lepra neural pura deben descartarse tumores de nervios periféricos y otras causas de neuropatía periférica como la diabetes mellitus, compresivas, degenerativas y tóxicas.

*Compromiso de órganos:* el compromiso multiorgánico está determinado por la anergia y la carga bacilar, presentándose gran compromiso en las formas BL y L.

## 9.1 Sistema nervioso periférico

En secuencia céfalocaudal, los nervios periféricos frecuentemente comprometidos son: facial, auricular, cubital, mediano, radial, ciático poplíteo externo y tibial posterior. Primero se altera la sensibilidad y luego la motricidad de los territorios inervados por ellos (A, 3) (2, 34).

*Nervio facial:* ocasiona daño en la inervación del músculo orbicular de los párpados incapacitando la oclusión palpebral (lagofthalmos), (parálisis facial periférica). Estas alteraciones ocasionan erosiones en la córnea y conjuntiva por la presencia de cuerpos extraños. Otras alteraciones son: ptosis palpebral secundaria a parálisis facial periférica (A, 3) (2, 34).

*Nervio cubital:* en primer orden, se compromete la sensibilidad de la superficie anterior y medial del antebrazo (cubital), la superficie hipotenar de la mano y el quinto y cuarto dedos en su cara palmar. Posteriormente, se compromete la inervación motora ocasionando atrofas de la superficie hipotenar de la mano y contractura de los dedos quinto y cuarto produciendo la *mano en garra del cubital* o *mano del predicador* (A,3) (2, 34).

*Nervio mediano:* en primer orden se compromete la sensibilidad de la palma, la superficie tenar de la mano y la cara palmar de los dedos tercero, segundo y primero. Posteriormente, la lesión del segmento motor del nervio provoca atrofia tenar y contractura de los dedos tercero, segundo y primero ocasionando *la mano en garra del mediano*. (A,3) (2, 34).

*Nervio radial:* primero se compromete la sensibilidad de la tabaquera anatómica, dorso de la mano y dedos, luego la lesión del segmento motor del nervio ocasiona incapacidad para realizar dorsiflexión, posteriormente hiperextensión de las falanges terminales (primera y segunda) y contractura de

ellas, con atrofia de la musculatura del dorso de la mano provocando la *mano caída* (A,3) (2, 34).

*Nervio ciático poplíteo externo*: la lesión de este nervio provoca *el pie caído*, reflejado en la marcha. El paciente lanza el pie hacia delante haciéndolo caer pesadamente. Otros hallazgos son la incapacidad para realizar la dorsiflexión y la contractura en flexión de los dedos del pie, generando los *dedos en martillo* (A,3) (2, 34).

*Nervio tibial posterior*: la lesión de este nervio se evidencia en primer orden por la anestesia de la superficie plantar, provocando la incapacidad de percibir objetos o cuerpos extraños. Alteraciones en los puntos de apoyo plantar ocasionan callosidades y ulceraciones, lo cual se denomina *mal perforante plantar*. El compromiso de los nervios periféricos se relaciona con la inmunidad celular y la carga bacilar, presentándose mayor compromiso, tanto en intensidad como en número, en las formas anérgicas.

Se presentan mononeuropatías sensitivas o sensitivo-motoras en las formas T y BT, mononeuropatías múltiples sensitivo-motoras en las formas BT, BB, BL y L; y polineuropatías sensitivo-motoras en las formas BL y L (A,3) (2, 34).

## 9.2 Lepra neural pura

Es una forma de la enfermedad caracterizada por el compromiso de los nervios periféricos en ausencia de signos cutáneos. Debe entenderse esta definición de enfermedad neural leprótica sin ocurrencia del curso natural con compromiso ocular, nasal, testicular, sistémico o como consecuencia de las reacciones lepróticas.

Las alteraciones neurológicas son variables: neuropatía sensitiva o sensitivo-motora, pudiendo ser hipertrófica, mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía; dependiendo del espectro inmune hiperérgico o anérgico.

Los pacientes sintomáticamente acusan parestesias de alguna área cutánea, manos o pies. Acompañado o no de alteraciones tróficas del territorio inervado, la neuropatía puede acompañarse o no de nervios palpables.

Aunque la definición excluye la presencia de signos cutáneos sincrónicos con las alteraciones neurológicas, es probable que se hayan presentado en el pasado.

La lepra neural pura es identificada en regiones de alta endemicidad de lepra; la frecuencia varía entre 4,3 y 13,6% del total de pacientes con lepra (2).

*Órgano de la visión:* el compromiso del segmento anterior del globo ocular es provocado por la invasión bacilar y la lesión del nervio facial, presentándose como consecuencia lepromas, queratitis, querato-conjuntivitis y el panus con la subsiguiente ceguera (A, 3) (2).

*Nariz:* el compromiso de las vías aéreas superiores es dependiente de la invasión bacilar y, por tanto, las manifestaciones se presentan en la forma BL y L. La infiltración bacilar de la mucosa nasal ocasiona inicialmente rinorrea serosa. Posteriormente, la erosión de la mucosa se manifiesta por rinorrea serosanguinolenta, seguido en última instancia por la perforación y colapso del tabique nasal y aplastamiento de la nariz (nivel de evidencia III, grado de recomendación A) (2).

*Huesos:* el compromiso óseo está determinado por la infección del bacilo de Hansen, denervación ósea y sobreinfección polimicrobiana. El compromiso óseo está facilitado por las bajas temperaturas corporales, afectándose frecuentemente las manos y los pies. Es típica la afección metafisiaria de las falanges produciéndose colapso óseo, manifiesto en dedos cortos con uñas. En las etapas posteriores este evento no se cumple, produciéndose autoamputaciones. El compromiso de múltiples huesos y extremidades es común en las formas BL y L (nivel de evidencia III, grado de recomendación A) (2).

*Órganos sexuales masculinos:* la invasión bacilar determina la afección testicular y del epidídimo, la cual durante las reacciones lepróticas causa orquiepididimitis, orquitis y atrofia testicular alterando la función orgánica y provocando ginecomastia.

Los órganos afectados infrecuentemente en las formas anérgicas son la pleura y el pericardio, en tal caso se producen pleuritis, derrames pleurales y pericarditis. Ocasionalmente, hay compromiso hepato-esplénico asintomático.

En la etapa inicial de la enfermedad predominan los fenómenos inflamatorios del tegumento, y en las etapas tardías hay cambios degenerativos del tejido conectivo, fibras colágenas y elásticas, acarreado la formación de pliegues, arrugas faciales (*facies leonina*), elongamiento de los lóbulos auriculares (*orejas en badajo de campana*), atriquia de la cola o la totalidad de las cejas (*madarosis*).

La enfermedad crónica, inflamatoria y degenerativa puede desencadenar el desarrollo de: insuficiencia renal crónica secundaria a amiloidosis renal

(42), neuropatía silenciosa (33), tumores malignos en regiones corporales crónicamente comprometidas: carcinoma escamocelular y carcinoma verrugoso desarrollado sobre úlceras crónicas de miembros inferiores (43, 44, 45, 46), mal perforante plantar; carcinoma escamocelular de las mucosas (2, II-I8).

## 10. Reacciones lepróticas

La lepra no es una enfermedad estable. Durante el curso crónico de la enfermedad es frecuente observar agudizaciones de las lesiones establecidas o generación de otras nuevas, empeorando con rapidez la salud del paciente, con serias repercusiones en la calidad de vida. Las reacciones lepróticas se presentan con frecuencia durante el tratamiento poliquimioterapéutico específico o posterior a su finalización (2). También pueden ser provocadas por enfermedades febriles como la influenza, varicela, sarampión etcétera. Desde un punto de vista fisiopatogénico representan una activación inmunológica contra los antígenos bacilares. Las reacciones lepróticas predominan en las formas interpolares BT, BB y BL reflejando su naturaleza inestable. Se clasifican en tipos I y II (2, 30).

En la lepra neural pura las alteraciones neurológicas son variables: neuropatía sensitiva o sensitivomotora, pudiendo ser hipertrófica, mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía; dependiendo del espectro inmune hiperérgico o anérgico.

### 10.1 Reacción tipo I

Es un evento inmune celular frecuente en las formas BT, BB e infrecuente en T y BL. Clínicamente se evidencia por la exacerbación de las lesiones establecidas o generación de nuevas, acompañadas de neuritis. Se subclasifican en *up grading* (mejoría) o *down grading* (empeoramiento.) La primera representa mejoría inmunológica con empeoramiento clínico. La segunda empeoramiento inmunológico con mejoría clínica. La diferenciación clínica de estas dos reacciones es difícil y poco útil (6, 7, 19).

### 10.2 Reacción tipo II

Representa una reacción humoral (I4, I5), con formación de complejos antígeno anticuerpos; se caracteriza por: fiebre, malestar general, astenia, adinamia, mialgias, artralgias, neuritis, orquiepididimitis, nefritis, linfadenopatías, hepatomegalia, empeoramiento de las lesiones establecidas acom-

pañadas de nódulos inflamatorios difusos, denominados eritema nudoso. La reacción tipo II se presenta en pacientes con las formas BL, BB y L (2).

Los efectos posteriores del eritema nudoso leprótico son la insuficiencia renal crónica secundaria a amiloidosis renal y las úlceras crónicas de miembros inferiores como consecuencia de la lipodermatoesclerosis (2).

El fenómeno de Lucio es una vasculitis necrotizante representada clínicamente por isquemia cutánea reticulada y ulceraciones. Se presenta en pacientes con las formas BB, BL y L (9, 10).

## 11. Diagnóstico (Flujograma 1)

El diagnóstico de la lepra deberá soportarse con los criterios: clínicos, baciloscópicos e histopatológicos; en situaciones de difícil diagnóstico se recomienda el análisis de los tejidos empleando pruebas de biología molecular-reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

La conclusión diagnóstica de la lepra es el producto de la correlación clínico-paraclínico.

### 11.1 Clínico

Se basa en la historia clínica, focalizando la atención en el examen de las lesiones dermatológicas, oftalmológicas, otorrinolaringológicas, osteoarticulares y neurales. La sensibilidad de las lesiones cutáneas debe ser examinada en forma ordenada, comparándola con la piel no afectada. Primero: sensibilidad térmica al frío y al calor, empleando un tubo de ensayo de agua caliente a 50°C y otro con agua fría; segundo: dolor, pinchando cuidadosamente las lesiones del paciente, y tercero: probar la sensibilidad al tacto superficial frotando suavemente la piel con un algodón o pincel (A, 3) (2).

La palpación de los troncos nerviosos se debe realizar en los sitios de reparo anatómico:

El nervio cubital se palpa entre el olécranon y la epitroclea. El nervio radial en el nivel del canal de torsión del húmero. El nervio mediano entre el tendón palmar mayor y el tendón palmar menor, sobre el ligamento anular anterior del carpo. El nervio ciático poplíteo externo se palpa por encima de la cabeza del peroné y el nervio tibial posterior se palpa por debajo del maléolo interno. La inspección de las superficies cutáneas denervadas puede

presentar alteraciones como ampollamientos, heridas inexplicables, callosidades, atrofas y contracturas (A, 3) (2).

## 11.2 Bacteriológico

Si el examen clínico es sospechoso del diagnóstico de lepra, se debe proceder a la toma de la baciloscopia de la linfa con el fin de clasificar el caso como multibacilar, si el resultado del examen es positivo (índice bacilar  $> 0$ ) o paucibacilar, si el resultado es negativo (índice bacilar = 0). Una baciloscopia negativa no descarta el diagnóstico de lepra, en este caso se debe realizar una biopsia de piel (A, 3) (2, 34).

Se deberán tomar dos muestras para la baciloscopia de clasificación así: una muestra de un lóbulo auricular y otra muestra de una lesión activa, excepto en la cara. En caso de no existir lesiones activas, se debe tomar la segunda muestra del otro lóbulo auricular (A, 3) (2, 34).

### 11.2.1 Linfa

Para obtener una buena muestra de linfa es indispensable dejar completamente exangüe (libre de sangre) el sitio donde va a tomar la muestra, lo cual se hace empleando los dedos índice y pulgar como pinza digital con buenos resultados.

Para lograr una mejor isquemia se puede frotar el sitio con la yema de los dedos.

Efectuar la limpieza del sitio y con una lanceta desechable se hacen tres o cuatro punciones cercanas entre sí, con el fin de obtener una buena cantidad de linfa.

En todas estas muestras se persigue extraer líquido intersticial, rico en macrófagos, que contienen los bacilos (A, 3) (2, 34).

### 11.2.2 Distribución de muestras de la linfa

La identificación de la lámina debe ocupar un cuarto de la superficie y el número debe quedar en tal forma que pueda leerse cuando la lámina se toma en posición vertical. La muestra del moco se coloca cerca de la identificación en posición central haciendo un frotis de cinco milímetros de diámetro. Las linfas se recogen directamente o con ayuda de un capilar sobre las láminas y se extienden en un círculo de cinco milímetros de diámetro.

Las muestras colocadas sobre el portaobjetos se dejan secar a temperatura ambiente y, posteriormente, se fijan al calor directo de la llama (A, 3) (2, 35).

### 11.2.3 Técnica y coloración

La técnica de coloración normalizada es por: Ziehl Nielssen (ZN) (A, 3) (2, 34).

### 11.2.4 Lectura

Se cuantificará el número de bacilos en cruces para cada muestra individualmente según la escala logarítmica de Ridley así:

- 0: no hay bacilos en 100 campos microscópicos observados
- 1+: 1 a 10 bacilos observados en 100 campos examinados
- 2+: 1 a 10 bacilos en 10 campos examinados
- 3+: 1 a 10 bacilos en cada campo examinado
- 4+: 10 a 100 bacilos en cada campo examinado
- 5+: 100 a 1000 bacilos en cada campo examinado
- 6+: Más de 1000 bacilos en cada campo examinado

### 11.2.5 Procedimiento para el cálculo del índice bacilar (IB)

Para cada muestra se registrará el número de cruces, de acuerdo con la escala anterior (35).

*Índice bacilar (IB)*: es el promedio aritmético de las cruces encontradas en cada una de las muestras leídas. Totalizar el número de cruces del punto anterior y dividir por el número de muestras leídas. Ejemplo:

- Linfa del lóbulo auricular           (++)
- Linfa de la lesión                   (+)

En este caso, se divide el número de cruces (tres) entre el número de muestras (dos) y esto nos da un índice bacilar de 1.5

El índice bacilar es una prueba de diagnóstico, clasificación, respuesta al tratamiento y recidivas. La clasificación bacteriológica será entonces:

- Multibacilar (MB)*: IB mayor de cero
- Paucibacilar (PB)*: IB igual a cero (34, 35)

El índice morfológico, anteriormente utilizado en el análisis de la baciloscopia, ha entrado en desuso debido a su subjetividad por ser un método observador dependiente.

### 11.3 Histopatológico

La biopsia de la piel se realiza empleando un bisturí o un sacabocados incluyendo el tejido subcutáneo, el diámetro recomendado es de 4 a 5 mm. El cuadro histopatológico se correlaciona con la fisiopatogenia de la enfermedad (A, 3) (2).

Polo hiperérgico formas T y BT: granulomas epitelioides, linfocitos destruyendo o infiltrando los filetes nerviosos, los folículos pilosebáceos, el músculo piloerector, las glándulas sudoríparas. No hay presencia de bacilos (I, I2).

Polo anérgico formas BL y L: granulomas de células espumosas con bacilos ácido- alcohol resistentes (I, I2).

### 11.4 Otros métodos diagnósticos

Con los grandes avances en los últimos años en métodos de diagnóstico, basados en técnicas de biología molecular, la aplicación de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en la detección específica de *M. Leprae* en muestras clínicas proporciona una gran sensibilidad (detección de 10 a 100 bacilos) y una especificidad cercana a 100% (A, 2) (3, 20-24). Como blancos se han utilizado diferentes secuencias, como las que codifican las proteínas antigénicas del bacilo.

Entre sus aplicaciones se encuentra la detección de mutaciones específicas en genes que le puedan conferir al bacilo resistencia a la rifampicina o las fluoroquinolonas. Por otra parte, puede recomendarse como método diagnóstico en los pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de lepra, pero que presentan baciloscopia e histopatología no concluyentes (20-24).

### 11.5 Diagnóstico de lepra neural pura (Flujograma 2)

El diagnóstico de la lepra neural pura debe sospecharse basado en los criterios clínicos, epidemiológicos y paraclínicos, descartando otras causas de neuropatía periférica

*Criterios clínicos:* alteraciones sensitivas o motoras en el territorio inervado por un tronco nervioso el cual se encuentra engrosado (A, 2). (2)

*Criterios epidemiológicos:* presencia de neuropatía periférica en una región endémica de lepra.

*Descartar otras causas de neuropatía periférica:* metabólicas (diabetes mellitus), tóxicas, inmunes, neoplásicas, infecciosas, traumáticas y carenciales (25-26).

### 11.5.1 Criterios paraclínicos

*Electromiografía:* ayuda a orientar el diagnóstico y a ubicar el nervio periférico comprometido (A, 3) (27).

*Biopsia neural:* la confirmación del diagnóstico de la lepra neural pura, requiere la evidencia objetiva histológica del compromiso del nervio o de la piel en zonas de afectación sensitiva por la enfermedad leprótica. Se indica la biopsia del nervio comprometido basado en los hallazgos de la historia clínica soportada en los criterios clínicos, epidemiológicos, electrofisiológicos y descartando otras causas de neuropatía periférica. Los criterios histológicos para el diagnóstico de lepra neural pura son.

- Infiltrado inflamatorio mononuclear peri o intraneural, asociado con la presencia de BAAR
- Granulomas epitelioides peri o intraneurales, sin la presencia de BAAR
- Infiltrado inflamatorio mononuclear peri o intraneural o fibrosis o ausencia de haces nerviosos, BAAR negativo, asociado con criterios clínico, epidemiológico y paraclínico de la enfermedad (A, 3) (2, 28).

*Biopsia de la piel:* la biopsia de piel tomada del área sensitivamente comprometida puede demostrar cambios que se correlacionan con los hallazgos histopatológicos de la biopsia del nervio; aunque presenta una baja sensibilidad (31%), es altamente específica para el diagnóstico histológico de la enfermedad. Por las características de la prueba, se puede recomendar como una opción viable para el diagnóstico de la lepra neural pura, ya que su positividad evitará la toma de biopsia neural, en ocasiones dis-

El índice morfológico, utilizado en el análisis de la baciloscopia, ha entrado en desuso debido a su subjetividad por ser un método observador dependiente.

pendiosa por falta de recurso humano disponible (nivel de evidencia II-iii, grado de recomendación B). De presentarse un resultado negativo de la biopsia de piel, se recomienda como paso siguiente la toma de biopsia del nervio comprometido. Los hallazgos histológicos en piel que se correlacionan con lepra neural pura son los mismos que se han establecido para las lesiones cutáneas, siendo las formas más frecuentemente encontradas la LI y BT (indeterminada y border line tuberculoide) (28).

Es muy importante recordar que la toma de la biopsia de piel debe ser profunda para que contenga tejido celular subcutáneo y filetes nerviosos (2, 28).

En caso de biopsia de piel negativa, deberá tomarse biopsia del nervio periférico afectado; para este efecto, el paciente debe ser remitido a un nivel de complejidad mayor para que el procedimiento sea realizado por personal médico capacitado: neurocirujanos, neurólogos, ortopedistas, cirujanos plásticos y cirujanos dermatológicos

## 12. Tratamiento

Definido el diagnóstico de la lepra, deben determinarse dos situaciones: el tratamiento del paciente (caso índice) y el estudio de los convivientes, en la búsqueda de otros pacientes (casos).

Desde el punto de vista terapéutico la lepra se clasifica en paucibacilar y multibacilar.

### 12.1 Paucibacilar

Se define en pacientes sin bacilos demostrados desde un punto de vista histopatológico. Se trata con dapsona 100 mg diarios durante seis meses, autoadministrados, y rifampicina 600 mg en una sola dosis mensual supervisada durante seis meses. En pacientes pediátricos se recomienda dapsona 50 mg diarios o 1 mg por kg de peso, durante seis meses, y rifampicina 450 mg ó 12-15, mg/kg única dosis mensual durante seis meses (nivel de evidencia III, grado de recomendación A). En pacientes con una sola lesión PB, puede utilizarse una dosis única de terapia ROM (rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg y minociclina 100 mg), sin embargo, por la falta de estudios de seguimiento a largo plazo, no puede recomendarse como primera línea de tratamiento (B, 3) (30, 34).

## 12.2 Multibacilar

Se define por el hallazgo de bacilos en la baciloscopia o en la histopatología. Se tratan con dapsona 100 mg diarios durante un año y clofacimina 50 mg diarios durante un año autoadministrado. Además, rifampicina 600 mg y una dosis de refuerzo de clofacimina de 300 mg, una vez al mes durante un año (B, 3) (I, 30, 39).

En pacientes pediátricos se administran 50 mg/diarios o 1 mg/kg de dapsona, clofacimina 50 mg interdiarios ó 0.5 mg/kg/día. Rifampicina 450 mg una vez al mes asociados con 150 mg de clofacimina. El esquema se debe administrar por un año, al igual que en pacientes adultos (A, 3) (2, 34).

Los pacientes paucibacilares pueden recibir las seis dosis en nueve meses y los pacientes multibacilares las doce dosis en dieciocho meses máximo. Si las interrupciones son mayores a estos períodos de tiempo se considera pérdida del tratamiento y deberán reiniciarlo. (A, 3) (I, 30).

En caso de toxicidad a dapsona, ésta debe suspenderse inmediatamente y continuar el tratamiento con los medicamentos en la forma multibacilar (clofacimina y rifampicina) y en el esquema paucibacilar se debe reemplazar la dapsona por clofacimina 50 mg/día durante seis meses asociado con la rifampicina una vez al mes (A, 3) (2).

En caso que el paciente rechace la clofacimina, por las alteraciones pigmentarias, ésta debe ser reemplazada por ofloxacina 400 mg/día o minociclina 100 mg/día conservando el mismo esquema multibacilar. No se recomienda en razón a la hepato-toxicidad, el empleo de etionamida o proionamida como sustituto de clofacimina. Sin embargo, se deben realizar todos los esfuerzos de persuasión en los pacientes para no cambiar el esquema de clofacimina.

Los pacientes multibacilares que hayan sido tratados con monoterapia de dapsona, deben medicarse con el régimen PQT-MB durante un año, independiente de tener baciloscopia negativa (A, 2) (2, 30).

## 12.3 Reacciones lepróticas

El tratamiento debe ser instaurado con rapidez para evitar extensas lesiones y devastadoras incapacidades.

El tratamiento específico antileprótico con la poliquimioterapia no debe ser suspendido, explicando a los pacientes y familiares que no es la causa de estas reacciones (A, 3) (2).

La reacción tipo I debe ser tratada con corticosteroides, entre ellos la prednisona, en dosis de 1 mg/kg/día, disminuyendo la dosis según la respuesta clínica. Concomitantemente, se debe inmovilizar la extremidad comprometida y recibir rehabilitación temprana (A, 3) (2, 30, 40),

En la reacción tipo II, como primera elección se debe administrar talidomida en dosis de 400 mg diarios, disminuyendo la dosis según la respuesta clínica. Algunos pacientes deben ser mantenidos por un largo período con dosis que oscilan alrededor de 100 mg diarios (A, 3) (2, 30, 40). Debe evitarse el embarazo con anticoncepción segura y ante la presencia de éste se debe emplear corticosteroides y clofacimina. El fenómeno de Lucio debe tratarse con corticosteroides y las medidas de soporte requeridas.

### 12.3.1 Tratamiento de la reacción tipo II severa

El grupo asesor técnico del programa de eliminación de la lepra, de la Organización Mundial de la Salud definió y recomendó el tratamiento de la reacción tipo II severa el cual está caracterizado por eritema nudoso persistente, fiebre, compromiso neurológico, compromiso sistémico (linfadenopatías orquiepididimitis, afección ocular, etcétera.). El paciente debe ser tratado sin suspender la poliquimioterapia multibacilar y sin reiniciarla en pacientes que la hayan completado, consiste en: prednisona 1 mg/kg /día durante doce semanas y, en casos resistentes o con riesgo de efectos sistémicos, asociar clofacimina 100 mg cada ocho horas por doce semanas con disminución gradual; 100 mg/día cada doce horas por doce semanas, 100 mg/día por 12-24 semanas. De igual modo, no recomiendan el empleo de talidomida por el riesgo teratogénico en mujeres. El grupo pone en consideración la utilización de pentoxifilina (A, 3) (2, 29).

### 12.4 Tratamiento de la lepra neural pura

El esquema terapéutico deberá ser instaurado dependiendo de los hallazgos histopatológicos de la biopsia del nervio comprometido y correlacionados con los criterios clínicos y epidemiológicos.

El rendimiento diagnóstico de la biopsia del nervio periférico es superior a la biopsia de la piel en la detección de los bacilos, la carga bacilífera es mayor en el

nervio periférico que en el cutáneo; por ello, recomendamos que los pacientes con diagnóstico de lepra neural pura producto de la biopsia de la piel sean tratados siguiendo el esquema de poliquimioterapia multibacilar (B, 2). El tratamiento de los pacientes diagnosticados con base en la biopsia de nervio deberán ser tratados según la presencia o no de bacilos (PQT MB O PB) (28).

## 12.5 Resistencia a la PQT

Los criterios para confirmar la resistencia a la terapia PQT son:

*Clínicos:* inadecuada respuesta al tratamiento definida por persistencia ó empeoramiento de los signos y síntomas (A, 3) (2).

*Bacteriológicos:* presencia de bacilos enteros, títulos persistentemente inalterables o elevados representados en el índice bacilar tomado en caso de lepra. En caso de lesiones persistentes, debe tomarse nueva biopsia de piel, en la cual se buscarán bacilos enteros. (A, 3) (2).

*Cultivo:* el método de cultivo diseñado por Shepard en 1960, el cual consiste en la inoculación de bacilos en la pata del ratón. El bacilo no ha sido cultivado *in vitro*. Aunque es un método altamente sensible y específico, las dificultades para su realización hacen que no pueda recomendarse como primera opción en el diagnóstico de resistencia a PQT (A, 3) (2).

*Biología molecular:* empleando la reacción en cadena de la polimerasa. En nuestro país se encuentran disponibles pruebas de RCP para el diagnóstico de resistencia a la rifampicina, y su positividad sugiere resistencia a otros fármacos utilizados en la terapia convencional (24, 31, 32).

El grupo de estudio técnico de la OMS recomienda el siguiente tratamiento en adultos con resistencia a la rifampicina en la lepra: clofacimina 50 mg/día y dos de los siguientes medicamentos: ofloxacina 400 mg/día y minociclina 100 mg/día ó claritomicina 500 mg/día, durante seis meses, seguido de clofacimina 50 mg/día y uno de los siguientes medicamentos: ofloxacina 400 mg/día o minociclina 100 mg/día durante 18 meses (B, 3) (2, 30).

## 12.6 Recidiva a la PQT en pacientes con lepra

Los criterios para confirmar la presencia de recidiva después de concluida la terapia PQT son:

*Clínicos:* reaparición de signos y síntomas sugestivos de lepra una vez completado el tratamiento; puede ocurrir varios años después de terminada la PQT (B, 2) (47).

*Bacteriológicos:* presencia de bacilos enteros en baciloscopia o biopsia de piel (47).

Es de anotar que las anteriores definiciones no son excluyentes (resistencia y recidiva), ya que una de las causas de recidiva en el paciente tratado es precisamente la resistencia a la terapia; por lo anterior, recomendamos que en caso de sospecha de resistencia o recidiva, se realicen estudios de biología molecular (RCP), para descartar resistencia bacteriana.

## 12.7 Seguimiento y control

Según la OMS los pacientes que completan exitosamente el tratamiento, son retirados del programa de atención de lepra y sólo se controlarán en caso de la presencia de hallazgos clínicos sospechosos. Teniendo en cuenta que un buen número de los pacientes tratados pueden presentar leproreacciones los primeros dos años postratamiento y que existe el riesgo de desarrollar neuropatía silente y recidiva, resistencia, reacciones lepróticas, neoplasias (ejemplo: carcinoma escamocelular desarrollado sobre úlceras de miembros inferiores, mal perforante plantar), insuficiencia renal crónica (secundario a amiloidosis renal), progresión de la discapacidad; se recomienda el seguimiento y control para pacientes tratados así: paucibacilares cada seis meses por cinco años y multibacilares cada seis meses por diez años (A, 2) (7, 8, 33). La evaluación debe incluir una historia clínica completa con énfasis en los siguientes órganos y sistemas:

- Órgano de la visión
- Oídos, nariz y garganta
- Sistema osteoarticular
- Sistema nervioso periférico
- Sistema reproductor masculino
- Sistema urinario
  
- Detección de signos y síntomas sugestivos de:
  - Reacciones lepróticas
  - Recidiva
  - Detección temprana de cáncer

En el caso particular de los convivientes, deberán permanecer en control clínico por parte del médico cada seis meses durante diez años, esto debido al largo período de incubación de la enfermedad (36, 37, 38).

## 12.8 Estudio de convivientes (Flujograma 3)

Se define como conviviente: aquella persona que reside intradomiciliariamente con el caso índice (paciente con enfermedad de Hansen) por un período igual o superior a seis meses; debe incluirse niños, así no cumplan esta consideración

Definido el diagnóstico de enfermedad de Hansen, se debe efectuar el estudio de convivientes, realizando la historia clínica; aquellos convivientes con sospecha de enfermedad de Hansen deben ser sometidos a los métodos de diagnóstico clínico y paraclínico anteriormente mencionados y una vez confirmado el diagnóstico recibirán tratamiento. Los convivientes que no presentan sospecha clínica de lepra, deberán tener una evaluación clínica semestral por un período de diez años (36, 37).

## 12.9 Abandono del tratamiento

Un paciente se considera en abandono del tratamiento cuando no ha concurrido a tomar los medicamentos durante un período sumatorio de seis meses en el paciente multibacilar; y tres meses sin toma de medicamentos para el paciente paucibacilar; en este momento puede ser egresado del programa como perdido, siempre y cuando se le hayan realizado al menos dos actividades reales de búsqueda sin éxito. Si un paciente perdido regresa y tiene signos de enfermedad activa, tales como nuevas lesiones en piel, nuevas afectaciones de los nervios o nódulos nuevos, se le debe tomar baciloscopia y biopsia para corroborar la clasificación de la enfermedad previa, suministrar medicamentos de acuerdo con la clasificación previa al abandono, y una vez se tengan los resultados nuevos de baciloscopia y de biopsia se volverá a clasificar y a ratificar el esquema de tratamiento indicado hasta completar el esquema de tratamiento dentro del margen de tiempo establecido (A, 3) (2, 34).

## 13. Alta por finalización del tratamiento

En el paciente paucibacilar se dará de alta del programa una vez haya terminado su tratamiento y completado el seguimiento de cinco años post-tratamiento, sin evidencia clínica y bacteriológica de recaída. Para el pacien-

te multibacilar se dan las mismas recomendaciones a diez años postratamiento (A, 2) (30, 33).

## 14. Prevención y rehabilitación

### 14.1 Objetivos

- Evitar que los pacientes con lepra se discapaciten
- Evitar que los pacientes con grado incipiente progresen en su discapacidad

### 14.2 Componentes

- Diagnóstico oportuno de lepra y tratamiento multidroga (PQT)
- Educación en la prevención de discapacidades al paciente, familia, empleadores y comunidad
- Conservación de la función nerviosa
- Conservación de la visión
- Suministro de elementos de protección para áreas corporales anestésicas
- Seguimiento del grado de discapacidad.

#### 14.2.1 Educación al paciente

- Autocuidado: para evitar actividades de riesgo para las áreas corporales anestésicas y usar los elementos de protección durante y después de la PQT toda la vida (A, 3) (2, 34).
- Autoexamen diario de ojos, manos y pies para identificar *signos de alarma* (A, 3) (34)
  - *Ojos*: enrojecimiento, dolor, fotofobia, sensación de resequedad, ardor
  - *Manos*: área de hipoestesia o anestesia, quemaduras o heridas inadvertidas, posiciones anómalas de los dedos, pérdida de fuerza muscular
  - *Pies*: áreas de hipoestesia o anestesia, ampollas, úlceras, pérdida de fuerza, alteraciones en la marcha, desgaste inusual del zapato
- Consultar a organismos de salud ante signos de alarma.

#### 14.2.2 Educación en salud

Se debe promover en forma intensiva y continua en las carreras del área de la salud (medicina y enfermería) competencias en los programas de pre-

grado y posgrado y educación continua postgrado. El médico y la enfermera deben estar capacitados en el diagnóstico oportuno de un paciente enfermo de lepra y en su atención integral.

### 14.2.3 Educación a la familia y a la comunidad

- Incentivar la participación familiar para la administración de la PQT, detección de signos de alarma, y actividades de control y seguimiento (A, 3) (34)

### 14.3 Evaluación de la discapacidad

Para dicha valoración se asume la clasificación de la OMS

*Ojos:*

- Grado 0: sin discapacidad
- Grado I: anestesia, conjuntivitis
- Grado II: lagofthalmos
- Iritis o queratitis: opacidad de córnea
- Catarata: pérdida avanzada de la visión
- Ceguera

*Manos:*

- Grado 0: sin discapacidad
- Grado I: anestesia
- Grado II: úlceras y heridas
- Dedos en garra móviles
- Reabsorción de I ó más falanges
- Parálisis radial anquilosis.

*Pies:*

- Grado 0: sin discapacidad
- Grado I: anestesia
- Grado II: perforante plantar
- Dedos en martillo: pie paralítico
- Reabsorciones
- Anquilosis de la articulación del cuello del pie.

## 14.4 Rehabilitación física de la lepra

### 14.4.1 Objetivos

- Interrumpir el curso del proceso incapacitante
- Restaurar al máximo la función perdida
- Reconstruir las estructuras corporales afectadas.

### 14.4.2 Componentes

- PQT y tratamiento adecuado de las neuritis
- Aplicación de procedimiento de terapia física de I° y 2° nivel
- Utilización de órtesis, prótesis y calzado protector con modificaciones
- Cirugía ocular
- Cirugía ortopédica
- Cirugía plástica.

### 14.4.3 Actividades

PQT y tratamiento adecuado de las neuritis: la aplicación regular de la PQT antileprosa y el manejo adecuado de las neuritis son valiosos para interrumpir el progreso de las discapacidades.

### 14.4.4 Procedimientos de terapia física

Primer nivel de atención: enfermeras, auxiliares y técnicos: instrucciones a los pacientes sobre el cuidado de los ojos, manos y pies.

Los pacientes deben recibir orientación en el cuidado personal y rehabilitación médica y quirúrgica. El empleo de gafas oscuras y parches para los ojos en pacientes con afecciones oculares, colirios oftálmicos a la hora de dormir y las intervenciones de rehabilitación quirúrgicas previenen la ceguera (rehabilitación terciaria).

Los pacientes con alteraciones en la sensibilidad de las manos deben utilizar guantes, agarraderas y adecuar los instrumentos de trabajo adaptándoles mangas o recubrimientos.

El empleo de vaselina tres o cuatro veces al día mejora la intensa xerosis cutánea. El calzado apropiado, la lubricación de los pies, el tratamiento del intertrigo, el tratamiento de las callosidades previene las deformidades y el

mal perforante plantar. Las ulceraciones deben recibir desbridamiento quirúrgico, lavado con agua y jabón suave, lubricación con vaselina y tratamiento quirúrgico especializado. No se deben emplear antibióticos tópicos, antimicóticos, yodoforos y vendajes exagerados.

Las úlceras crónicas, de más de seis meses de evolución o que no respondan al tratamiento instaurado deben ser estudiadas histológicamente para descartar carcinoma escamocelular u otras neoplasias.

## 14.5 Salud mental en pacientes con lepra

Las repercusiones psiquiátricas de la enfermedad tienen un impacto comparable con las secuelas físicas de la misma.

Se ha establecido que los pacientes con lepra tienen un alto riesgo de presentar alteraciones psiquiátricas, las cuales oscilan entre 6% y 84% de la población enferma; dentro de las cuales se destacan:

- Enfermedad depresiva
- Trastornos somatomorfos
- Trastorno de ansiedad.

Lo anterior no solo implica consecuencias médicas sino repercusiones en la esfera sicosocial de los pacientes dentro de las cuales cobran importancia las relaciones interpersonales, pérdida del empleo y baja autoestima. Todo esto es agravado por los mitos y estigmas presentes alrededor de la enfermedad.

Por consiguiente, se propone dentro de la rehabilitación de enfermos de lepra el abordaje del aspecto mental, el cual debe ser interdisciplinario con especial énfasis en la educación del paciente, la comunidad y personal médico, así como el soporte psiquiátrico en casos de alto riesgo de disfunción psicológica (48, 49).

## 15. Control del paciente en poliquimioterapia

### 15.1 Control médico

El paciente clasificado como *paucibacilar (PB)*, debe recibir un control mensual por parte del médico, desde el inicio del tratamiento y un control al final del tratamiento que incluye la evaluación de la discapacidad. Al final

del tratamiento el paciente continuará en seguimiento semestral por cinco años al cabo de los cuales se dará de alta por curación (A, 3) (2, 30).

El paciente clasificado como *multibacilar* (MB), debe recibir controles mensuales, luego del inicio del tratamiento y un control final al terminar el esquema de quimioterapia. Al final del tratamiento el paciente continuará en seguimiento semestral por diez años (30).

## 15.2 Control por enfermería o por auxiliar

Actividad mediante la cual se instruye y se vigila al paciente en el cumplimiento de la prescripción médica, especialmente del tratamiento supervisado; se evalúa el estado del paciente y se instruye en los procedimientos de prevención de las discapacidades. Su periodicidad es igual a la del control médico (A, 3) (34).

En caso necesario debe remitir al paciente a consulta médica.

*Paucibacilar* (PB): debe recibir un control mensual, durante el tiempo que se encuentre recibiendo la quimioterapia (seis meses).

*Multibacilar* (MB): debe recibir un control mensual, durante el tratamiento

Los pacientes con alteraciones en la sensibilidad de las manos deben utilizar guantes, agarraderas y adecuar los instrumentos de trabajo adaptándoles mangas o recubrimientos.

## 15.3 Entrega del tratamiento

Una vez al mes, el paciente debe acudir al organismo de salud donde está siendo tratado para recibir la dosis supervisada de medicamentos, en presencia del médico y llevar el tratamiento autoadministrado para consumo propio. En caso de ausencia del médico, el tratamiento podría ser suministrado por la enfermera jefe capacitada en el manejo del programa de lepra.

Al terminar las dosis de la fase autoadministrada mensual el paciente debe regresar para recibir nuevamente el tratamiento supervisado y continuar así hasta cumplir el esquema correspondiente MB ó PB (34).

Conociendo de antemano que el medicamento de elección en reacciones lepróticas tipo II es la talidomida y teniendo en cuenta sus efectos adversos, toda mujer en edad fértil debe tener un método seguro (hormonal) de planificación familiar, prueba de embarazo negativa y llenar el formato (Anexo I).

## 15.4 Información y notificación

El formulario para la inscripción del paciente o inicio del tratamiento de la lepra, deberá ser diligenciado en su totalidad.

Inmediatamente el paciente termine su tratamiento, se diligenciará en su totalidad el formulario para el seguimiento del tratamiento.

### 15.4.1 Notificación

La lepra está incluida entre las patologías de obligatoria notificación. Todo caso nuevo confirmado debe ser informado a través del sistema de vigilancia epidemiológica del Ministerio de la Protección Social. El protocolo de notificación se encuentra disponible en la página del Instituto Nacional de Salud

### 15.4.2 Indicadores epidemiológicos

Se deben utilizar los protocolos actuales de vigilancia epidemiológica del Instituto Nacional de Salud

## 16. Lepra en casos especiales

### 16.1 Embarazo

En la paciente embarazada, tanto para prevenir las leproreacciones y la transmisión perinatal, se recomiendan los mismos esquemas utilizados en las formas paucibacilares y multibacilares. Está contraindicada la talidomida (A, 3) (2, 30, 34).

### 16.2 Infección por VIH/SIDA

El tratamiento de un enfermo de lepra infectado por VIH es el mismo que el de cualquier otro paciente (A, 3) (2, 30, 34).

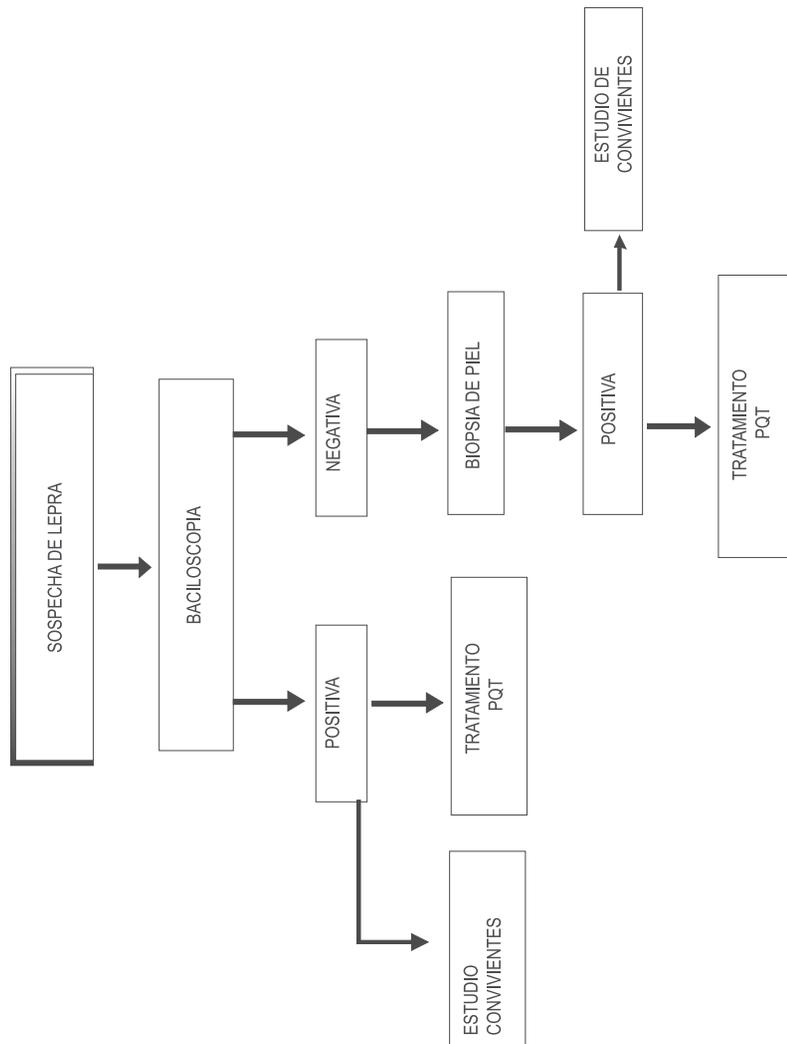
### 16.3 Tuberculosis

Los enfermos que sufren de tuberculosis y lepra exigen un tratamiento antituberculoso apropiado, además de la PQT estandarizada.

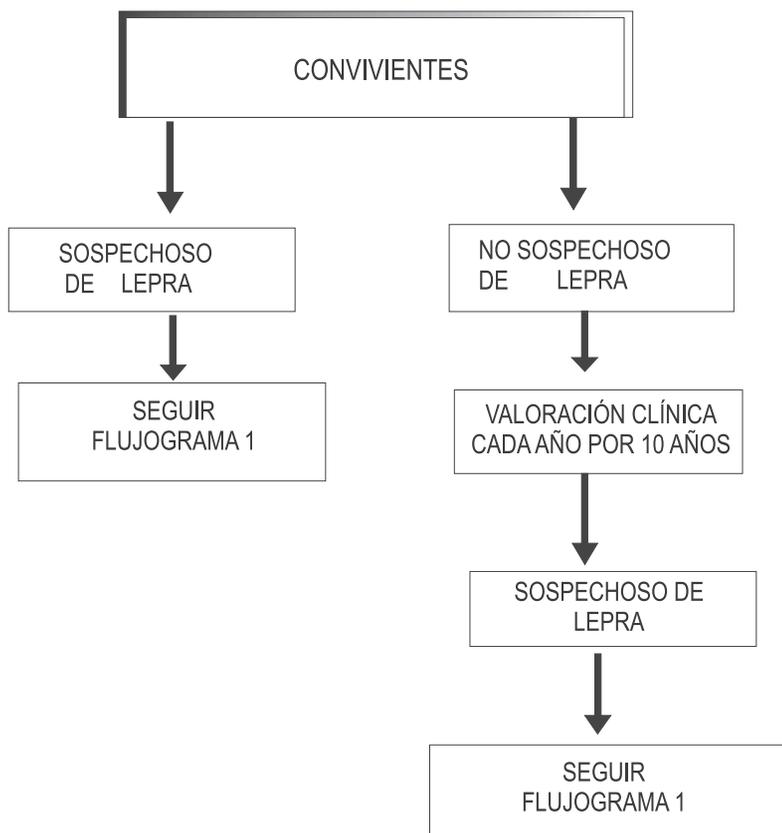
La rifampicina estará incluida en ambos tratamientos y debe administrarse en las dosis requeridas para la tuberculosis (A, 3) (2, 34).

## 17. Flujoigramas

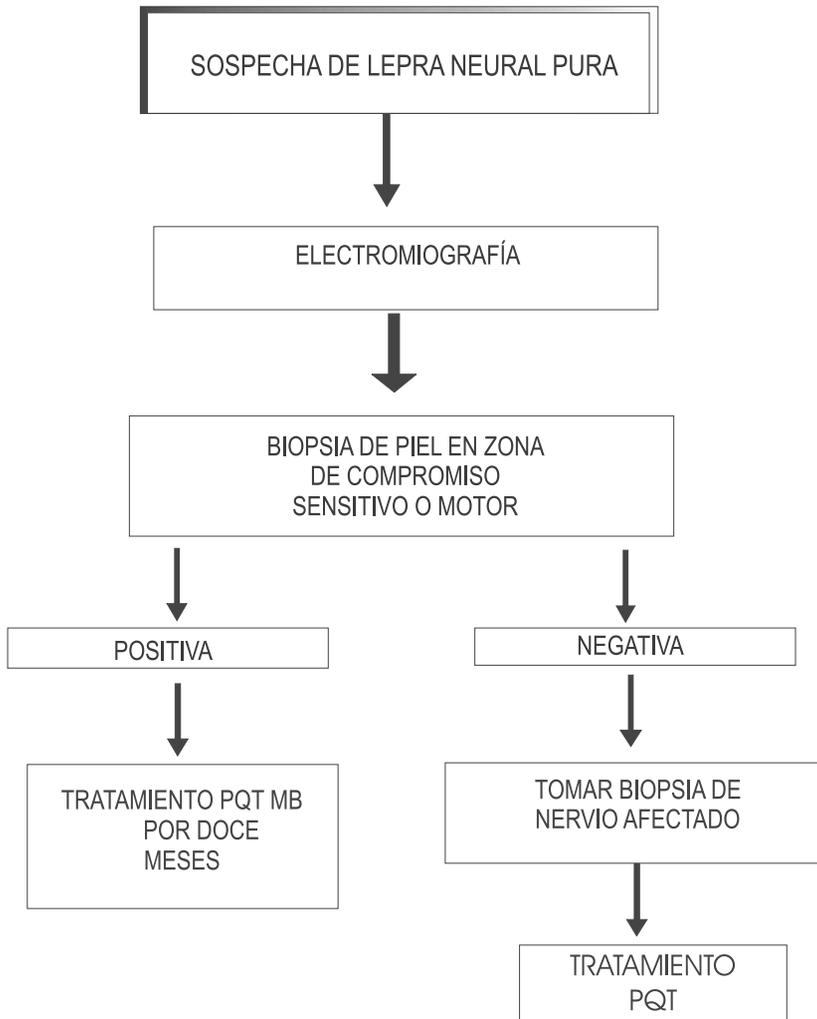
### 17.1 Flujoograma 1. Enfoque del paciente con sospecha de lepra



## 17.2. Flujograma 2. Manejo de los convivientes



### 17.3. Flujoograma 3. Sospecha de lepra neural pura



## 18. Cuadro resumen de la evidencia

<p><b>Diagnóstico clínico</b></p> <p>Se basa en la historia clínica, focalizando la atención en el examen de las lesiones dermatológicas, oftalmológicas, otorrinolaringológicas, osteoarticulares y neurales. La sensibilidad de las lesiones cutáneas deben ser examinadas ordenadamente, comparándola con la piel no afectada. Primero: sensibilidad térmica al frío y calor, empleando un tubo de ensayo de agua caliente a 50 °C y otro con agua fría. Segundo: dolor, pinchando cuidadosamente las lesiones del paciente. Tercero: probar la sensibilidad al tacto superficial, frotando suavemente la piel con un algodón o pincel</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p>La palpación de los troncos nerviosos se debe realizar en los sitios de reparo anatómico:</p> <p>El nervio cubital se palpa entre el olécranon y la epitroclea. El nervio radial a nivel del canal de torsión del húmero. El nervio mediano entre el tendón palmar mayor y el tendón palmar menor, sobre el ligamento anular anterior del carpo. El nervio ciático popliteo externo se palpa por encima de la cabeza del peroné y el nervio tibial posterior se palpa por debajo del maléolo interno. La inspección de las superficies cutáneas denervadas puede presentar alteraciones como ampollamientos, heridas inexplicables, callosidades, atrofas y contracturas</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p><b>Bacteriológico</b></p> <p>Si el examen clínico es sospechoso del diagnóstico de lepra, se debe proceder a la toma de la baciloscopia de la linfa con el fin de clasificar el caso como multibacilar si el resultado del examen es positivo (índice bacilar &gt; 0) o paucibacilar, si el resultado es negativo (índice bacilar =0). Una baciloscopia negativa no descarta el diagnóstico de lepra; en este caso, se debe realizar una biopsia de la piel</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p>Se deberán tomar dos muestras para la baciloscopia de clasificación así:</p> <p>Una muestra de un lóbulo auricular y otra muestra de una lesión activa excepto en la cara. En caso de no existir lesiones activas, se debe tomar la segunda muestra del otro lóbulo auricular</p> <p><b>Histopatológico</b></p> <p>La biopsia de la piel se realiza empleando un bisturí o un sacabocados incluyendo el tejido subcutáneo, el diámetro recomendado es de 4 a 5 mm. El cuadro histopatológico se correlaciona con la fisiopatología de la enfermedad</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p> <p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p><b>Diagnóstico de lepra neural pura</b></p> <p><b>Criterios clínicos:</b> alteraciones sensitivas y/o motoras en el territorio inervado por un tronco nervioso el cual se encuentra engrosado</p>	<p>(Nivel de evidencia II, grado de recomendación A).</p>

<p><b>Criterios paraclínicos:</b>  <b>Electromiografía:</b> ayuda a orientar el diagnóstico y a ubicar el nervio periférico comprometido</p>	(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)
<p><b>Biopsia neural:</b> la confirmación del diagnóstico de la lepra neural pura, requiere la evidencia objetiva histológica del compromiso del nervio o de la piel en zonas de afectación sensitiva por la enfermedad leprótica</p>	(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)
<p><b>Biopsia de la piel:</b> La biopsia de piel tomada del área sensitivamente comprometida puede demostrar cambios que se correlacionan con los hallazgos histopatológicos de la biopsia del nervio; aunque presenta una baja sensibilidad (31%), es altamente específica para el diagnóstico histológico de la enfermedad</p> <p><b>Tratamiento paucibacilar</b>  Se define en pacientes sin bacilos demostrados histopatológicamente. Se trata con dapsona 100 mg diarios durante seis meses, autoadministrados, y rifampicina 600 mg en una sola dosis mensual supervisada durante seis meses. En pacientes pediátricos se recomienda dapsona 50 mg diarios o un mg por kg de peso, durante seis meses, y rifampicina 450 mg ó 12-15 mg/kg, única dosis mensual durante seis meses (nivel de evidencia III, grado de recomendación A). En pacientes con una sola lesión PB, puede utilizarse una dosis única de terapia ROM (rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg y minociclina 100 mg), sin embargo, por la falta de estudios de seguimiento a largo plazo, no puede recomendarse como primera línea de tratamiento</p>	<p>(Nivel de evidencia II-iii, grado de recomendación B).</p> <p>. (Nivel de evidencia III, calidad de recomendación B).</p>
<p><b>Multibacilar</b>  Se define por el hallazgo de bacilos en la baciloscopia o en la histopatología. Se tratan con Dapsona 100 mg diarios durante un año y clofacimina 50 mg diarios durante un año, autoadministrado además, rifampicina 600 mg y una dosis de refuerzo de clofacimina de 300 mg, una vez al mes durante un año</p> <p>En pacientes pediátricos se administran 50 mg/diarios o 1 mg/kg de Dapsona, clofacimina 50 mg interdiarios ó 0.5 mg/kg/día. Rifampicina 450 mg una vez al mes asociados a 150 mg de clofacimina. El esquema se debe administrar por un año, al igual que en pacientes adultos</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación B)</p>
<p>Los pacientes paucibacilares pueden recibir las seis dosis en nueve meses y los pacientes multibacilares las doce dosis en dieciocho meses máximo. Si las interrupciones son mayores a estos períodos de tiempo se considera pérdida del tratamiento y deberán reiniciarlo</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p>En caso de toxicidad a dapsona, ésta debe suspenderse inmediatamente y continuar el tratamiento con los medicamentos en la forma multibacilar (clofacimina y rifampicina) y en el esquema paucibacilar se debe reemplazar la dapsona por clofacimina 50 mg/día durante seis meses asociado con la rifampicina una vez al mes</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>

<p>Los pacientes multibacilares que hayan sido tratados con monoterapia de dapsona deben medicarse con el régimen PQT-MB durante un año, independiente de tener baciloscopia negativa</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p><b>Reacciones lepróticas</b>  El tratamiento debe ser instaurado rápidamente para evitar extensas lesiones y devastadoras incapacidades.  El tratamiento específico antileprótico con la poliquimioterapia no debe ser suspendido, explicando a los pacientes y familiares que no es la causa de estas reacciones  La reacción tipo I debe ser tratada con corticosteroides, entre ellos la prednisona en dosis de 1 mg/kg/día, disminuyendo la dosis según la respuesta clínica. Concomitantemente, se debe inmovilizar la extremidad comprometida y recibir rehabilitación temprana</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p>La reacción tipo II como primera elección se debe administrar talidomida en dosis de 400 mg diarios, disminuyendo la dosis según la respuesta clínica. Algunos pacientes deben ser mantenidos por un largo período con dosis que oscilan alrededor de 100 mg diarios</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p><b>Tratamiento de la reacción tipo II Severa</b>  El paciente debe ser tratado sin suspender la poliquimioterapia multibacilar y sin reiniciarla en pacientes que la hayan completado, consiste en: prednisona 1 mg/kg/día durante doce semanas y en casos resistentes o con riesgo de efectos sistémicos asociar clofacimina 100 mg cada ocho horas por doce semanas con disminución gradual; 100 mg/día cada doce horas por doce semanas, 100 mg/día por 12 -24 semanas. Igualmente, no recomiendan el empleo de talidomida por el riesgo teratogénico en mujeres. El grupo pone en consideración la utilización de pentoxifilina</p>	<p>(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)</p>
<p><b>Tratamiento de la lepra neural pura</b>  El esquema terapéutico deberá ser instaurado dependiendo de los hallazgos histopatológicos de la biopsia del nervio comprometido y correlacionados con los criterios clínicos y epidemiológicos  El rendimiento diagnóstico de la biopsia del nervio periférico es superior a la biopsia de la piel en la detección de los bacilos, la carga bacilífera es mayor en el nervio periférico que en el cutáneo; por ello, recomendamos que los pacientes con diagnóstico de lepra neural pura producto de la biopsia de la piel sean tratados siguiendo el esquema de poliquimioterapia multibacilar</p>	<p>Nivel de evidencia II, grado de recomendación B</p>
<p><b>Recidiva a la poliquimioterapia en pacientes con lepra</b>  Los criterios para confirmar la presencia de recidiva después de concluida la terapia con PQT son:  <b>Clínicos</b>  Reaparición de signos y síntomas sugestivos de lepra una vez completado el tratamiento, puede ocurrir varios años después de terminada la PQT</p>	<p>(Nivel de evidencia II, grado de recomendación B)</p>
<p><b>Seguimiento y control</b>  Se recomienda el seguimiento y control para pacientes tratados así: paucibacilares cada seis meses por cinco años y multibacilares cada seis meses por diez años</p>	<p>(Nivel de evidencia II-, grado de recomendación A)</p>

<p><b>Abandono del tratamiento</b></p> <p>Un paciente se considera en abandono del tratamiento cuando no ha concurrido a tomar los medicamentos durante un período sumatorio de seis meses en el paciente multibacilar; y tres meses sin toma de medicamentos para el paciente paucibacilar; en este momento puede ser egresado del programa como perdido, siempre y cuando se le hayan realizado al menos dos actividades reales de búsqueda sin éxito. Si un paciente perdido regresa y tiene signos de enfermedad activa, tales como nuevas lesiones en piel, nuevas afectaciones de los nervios o nódulos nuevos, se le debe tomar baciloscopia y biopsia para corroborar la clasificación de la enfermedad previa, suministrar medicamentos de acuerdo con la clasificación previa al abandono y una vez tenga los resultados nuevos de baciloscopia y de biopsia se volverá a clasificar y a ratificar el esquema de tratamiento, indicado hasta completar el esquema de tratamiento dentro del margen de tiempo establecido</p>	<p>(Nivel de evidencia <b>III</b>, grado de recomendación A)</p>
<p><b>Criterio de alta por finalización del tratamiento</b></p> <p>El paciente paucibacilar se dará de alta del programa una vez haya terminado su tratamiento y completado el seguimiento de cinco años postratamiento, sin evidencia clínica y bacteriológica de recaída. Para el paciente multibacilar se dan las mismas recomendaciones a diez años postratamiento. (30,33)</p>	<p>Nivel de evidencia <b>II</b>, grado de recomendación A)</p>
<p><b>Prevención y rehabilitación</b></p> <p><b>Educación al paciente</b></p> <p>Autocuidado: para evitar actividades de riesgo para las áreas corporales anestésicas y usar los elementos de protección durante y después de la PQT, toda la vida autoexamen diario de ojos, manos y pies para identificar <i>signos de alarma</i>. Incentivar la participación familiar para la administración de la PQT, detección de signos de alarma, y actividades de control y seguimiento</p>	<p>(Nivel de evidencia <b>I II</b>, grado de recomendación A).</p>
<p><b>Actividades de control del paciente en poliquimioterapia</b></p> <p><b>Control médico</b></p> <p>El paciente clasificado como <i>paucibacilar (PB)</i>, debe recibir un control mensual por parte del médico, desde el inicio del tratamiento y un control al final del tratamiento que incluye la evaluación de la discapacidad. El paciente al final del tratamiento continuará en seguimiento semestral por cinco años al cabo de los cuales se dará de alta por curación. El paciente clasificado como <i>multibacilar (MB)</i>, debe recibir controles mensuales, luego del inicio del tratamiento y un control final al terminar el esquema de quimioterapia. El paciente al final del tratamiento continuará en seguimiento semestral por diez años</p>	<p>(Nivel de evidencia <b>III</b>, grado de la recomendación A)</p>

<p><b>Control por enfermería o por auxiliar</b>  Actividad mediante la cual se instruye y se vigila al paciente en el cumplimiento de la prescripción médica, especialmente del tratamiento supervisado; se evalúa el estado del paciente y se instruye en los procedimientos de prevención de las discapacidades. Su periodicidad es igual a la del control médico. En caso necesario, debe remitir al paciente a consulta médica.  <i>Paucibacilar (PB)</i>: debe recibir un control mensual, durante el tiempo que se encuentre recibiendo la quimioterapia (seis meses).  <i>Multibacilar (MB)</i>: debe recibir un control mensual, durante el tratamiento</p>	(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)
<p><b>Infección por VIH-SIDA</b>  <i>El tratamiento de un enfermo de lepra infectado por VIH es el mismo que el de cualquier otro paciente</i></p>	Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)
<p><b>Tuberculosis</b>  Los enfermos que sufren de tuberculosis y lepra exigen un tratamiento antituberculoso apropiado, además de la PQT estandarizada  La rifampicina estará incluida en ambos tratamientos y debe administrarse en las dosis requeridas para la tuberculosis</p>	Nivel de evidencia III, grado de recomendación A

## Anexos

### Anexo 1.

#### Constancia para el consumo de la CG-2I7 o talidomida

Yo, \_\_\_\_\_ identificada con la cédula de ciudadanía número y como aparece al pie de mi firma \_\_\_\_\_, inscrita para el control y tratamiento de la lepra, con historia clínica número \_\_\_\_\_ (nombre de la institución que lo atiende) \_\_\_\_\_ y perteneciente a la EPS \_\_\_\_\_ voluntariamente y después de haber sido instruida sobre el particular, hago constar:

Que el Doctor (nombre) \_\_\_\_\_ identificado con la cédula de ciudadanía número \_\_\_\_\_ y registro médico número \_\_\_\_\_ me ha informado que se dispone de una droga conocida comercialmente con el nombre de *talidomida*, producto que se utiliza en el territorio nacional única y exclusivamente para el tratamiento de la reacción leprótica (tipo 2) de los casos multibacilares (MB) de la lepra, complicación que yo en la actualidad padezco, que la mencionada droga puede producir efectos teratogénicos en el feto cuando es usado en personas del sexo femenino, en edad reproductiva; y que aún se desconoce qué efecto puede producir su uso sobre la descendencia en personas del sexo masculino.

Por lo anterior, acepto la *talidomida* como droga de elección para el tratamiento de mi reacción leprótica y me comprometo a seguir estrictamente las indicaciones sobre el empleo y a utilizarla únicamente en mi beneficio.

Que en caso de presentarse cualquier efecto teratogénico por el uso que yo haga de la *talidomida*, no presentaré ningún reclamo de orden civil o penal, por mí o por interpuesta persona, ni culparé de ello al médico que me trata, ni al organismo de salud, ni a las autoridades sanitarias, ni al gobierno, ni al laboratorio productor de la droga o a sus agentes nacionales o internacionales, aceptando las consecuencias sin *Derecho a indemnización* de perjuicios.

Que en caso de que la talidomida a mí formulada y suministrada gratuitamente por el organismo de salud, fuere utilizada por terceras personas, bien sea con mi consentimiento o sin él, debido a descuido mío o por mi directa culpa y se llegare a presentar como consecuencia de este mal uso

efectos teratogénicos, *asumiré* toda responsabilidad civil y penal que este hecho pudiera deducirse, puesto que a sabiendas sería yo la única culpable.

Que por lo mismo, este documento servirá de prueba de lo que me comprometo a actuar, pues firmo con suficiente conocimiento y responsabilidad que en él se estipula, y sin que nadie me obligue con coacciones para hacerlo.

En fe de lo anterior, firmo ante testigos, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año de \_\_\_\_\_.

El paciente \_\_\_\_\_ Los testigos \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

C.C. N°: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ C.C.N°: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## Anexo 2. Manifestaciones clínicas – correlación baciloscópica

Tabla 2.1

TIPOS DE LEPROA	MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	CAMBIOS NEURALES	ÍNDICE BACILAR	ESTADOS REACCIONALES
I	Una o pocas máculas hipopigmentadas o eritematosas xeróticas. Más frecuente en extremidades, glúteos y cara.	Leve hipoestesia en lesiones No troncos nerviosos engrosados	0	No
T	Máculas y placas de bordes netos elevados. Anhidrosis y atriquia	Anestesia en lesiones. Tronco nervioso engrosado	0	Raro
BT	Número variable de placas hipopigmentadas o eritematosas con márgenes bien definidos. Anhidrosis y atriquia	Anestesia o hipoestesia en lesiones. Compromiso motor o sensitivo de uno o varios troncos nerviosos	0	Tipo I
BB	Múltiples placas anulares con piel central de apariencia normal. Anhidrosis y atriquia parciales	Hipoestesia moderada en lesiones, compromiso asimétrico de troncos nerviosos	Positivo	Tipo I
BL	Gran cantidad de máculas brillantes hipopigmentadas o eritematosas, o nódulos y pápulas bien definidos	Hipoestesia o sensibilidad normal. Compromiso asimétrico de nervios periféricos	Positivo	Tipo I o Tipo II
L	Múltiples máculas y tumefacciones imprecisas de color eritematoso-cobrizo, nódulos firmes en cara, especialmente en orejas y nariz, infiltración en frente y cejas (madarosis) Compromiso de tronco y extremidades ( superficies articulares)	Sensibilidad normal en lesiones Polineuropatía sensitivo-motora Simétrica en extremidades y compromiso de nervios craneales (facial)	Positivo	Tipo II

## Anexo 3. Diagnósticos diferenciales de lepra

### Con lepra indeterminada

- Pitiriasis alba
- Pitiriasis rosada de Gibert
- Escleroderma en placa
- Pinta
- Hipocromías residuales
- Vitiligo
- Nevus anémico
- Pitiriasis versicolor.

### Con lepra tuberculoide

- Granuloma anular
- Sarcoidosis
- Linfomas cutáneos
- *Tinea faciei* y *tinea corporis*
- Eczemas
- Psoriasis.

### Con lepra lepromatosa

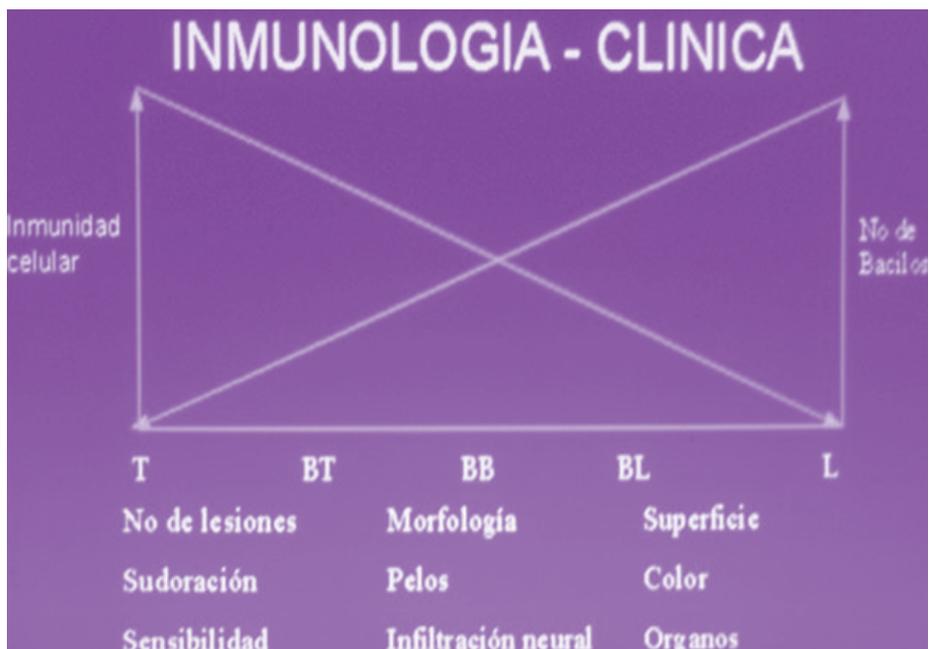
- Leishmaniasis difusa anérgica
- Enfermedad de lobo
- Eritema nodoso
- Neurofibromatosis.

### Con lepra neural

- Tumores de los nervios periféricos y otros tipos de neuropatía periférica
- Metabólicas: diabetes
- Tóxicas: Intoxicación por metales pesados, insecticidas, pesticidas, alcohólica
- Degenerativas: amiloidosis
- Neoplásicas: tumores de la vaina neural
- Autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis
- Infecciosas: sífilis-

## Anexo 4. Espectro clínico e inmunológico

Gráfico 4.1



## Anexo 5. Agradecimientos

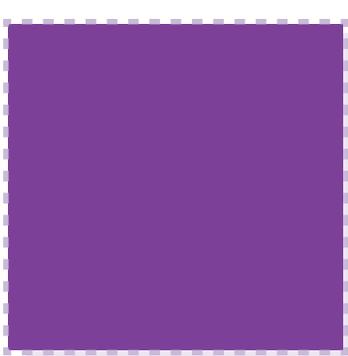
Agradecimientos al Ministerio de Salud, la Secretaría de Vigilancia en Salud de Brasil y al Instituto Lauro de Souza Lima de Sao Paulo Brasil, por su colaboración en la obtención de documentación importante para la construcción de este documento.

## Bibliografía

1. WHO. *Expert Comite on Leprosy*, 7th Report, 1998: 1-43.
2. Faizal M. *La lepra*. Universidad Nacional de Colombia. Servicio de biblioteca virtual. [www.unal.edu.co](http://www.unal.edu.co)
3. Guerrero M, Arias MT, Garcés MT, León CI. *Desarrollo y aplicación de una prueba de RCP para detectar la infección subclínica por Mycobacterium leprae*. Rev Panam Salud Pública; 11(4); 2002: 228-233.
4. World Health Organization. *Chemotherapy of leprosy*. Disponible en: <http://www.who.int/lep/reports/trs847>. Pdf. Acceso el 5 de julio de 2004.
5. SIVIGILA. Boletín epidemiológico. 2004.
6. Hastings RC, editor. *Leprosy*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
7. Thalhari S, Garrido NR. *Hanseníase*. Instituto superior de estudos da Amazônia 1989.
8. Jacobson RR, Krahenbuhl JL. *Leprosy*. Lancet 1999; 353: 655-60.
9. Ottenhoff THM. *Immunology of leprosy: lesson from and for xxx ros* [editorial]. Int J Lepr 1994; 62: 108-21.
10. Meyer CG, May J Stark K. *Human leukocyte antigens in tuberculosis and leprosy*. Trends Microbiol 1998; 6: 148-53.
11. Ridley D. *Pathogenesis of leprosis and related diseases*. Butterw & co 1998.
12. Freedman VH, Weinstein DE, Kaplan G. *How Mycobacterium leprae infects peripheral nerves*. Lepr Rev 1999; 70: 136-9.
13. Charosky CB, Cardama JE. *Neuropathies in hansen's disease*. Int J Leprosy 1983; 51: 576-86.
14. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. *Localization in clinical neurology*. Second edition. Little, Brown and Company; 1990; 3.
15. Low PH. *Disease of peripheral nerves in clinical neurology*. Lippincott- Raven Publisher. 1994.
16. Liwen D. *Diagnostic exploration of enlarged peripheral nerves in suspected cases of leprosy: An analysis of 55. cases*. Lepr Rev 1992; 63: 141-4.
17. Ebenezer GJ, Suneetha S, Mohandas R, Arunthathi S. *Multibacillary nerve histology in clinically diagnosed dordeline tuberculoid leprosy patients*. Int J Lepr 1996; 64: 311-5.
18. Rameshh G., Ramana P.V. *et al. Two unusual nerve abscesses – lepromatous leprosy and pure neural leprosy: case reports*. Lepr Rev 1996; 67: 217-221.
19. Lienhardt C, Fine P E M. *Type 1 reaction, neuritis and disability in Leprosy: what is the current epidemiological situation?* Lepr Rev 1994; 65: 190-203.

20. Job CK, Jayakumar J, Williams DL, Gillis TP. *Role of polymerase chain reaction in the diagnosis of early leprosy.* Int J Lepr Other Mycobact Dis 1997; 65: 461-464.
21. Santos AR, De Miranda AB, Sarno EN, Suffys PN, Degraeve WM. *Use of RCP – mediated amplification of Mycobacterium leprae DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy.* J Med Microbiol 1993;39: 298-304;43.
22. Wolcott MJ. *Advances in nucleic acid-based detection methods.* Clin Microbiol Rev 1992; 5: 370-386,44.
23. Erlich HA, Gelfand DH, Saiki RK. *Specific DNA amplification.* Nature 1988; 331: 461-462,45.
24. Williams D, Gillis T. *Molecular Detection of Drug Resistance in Mycobacterium Leprae.* Lepr Rev 2004; 75: 118-130.
25. Jennekens F, Schinkel A. *Neurological examination of patients suffering from leprosy: is it worthwhile?* Lepr Rev 1992; 63: 269-73.
26. Van Brakel W, Shute J, Dixon J, Arzet H. *Evaluation of sensibility in leprosy-comparison of various clinical methods.* Lepr Rev 1994; 65: 106-21
27. Mahajan PM; DG Jogaikar, Mehta JM. *A study of pure neuritic leprosy: clinical experience.* Indian J Lepr 1996; 68 (2): 137-141.
28. Menicucci LA, Miranda A, Gomes Antunes SL, Rodríguez M. *Microscopic Leprosy Skin Lesions In Primary Neuritis Leprosy.* Journal of the American Academy of Dermatology 2004; 52: 648-652.
29. Britton W, Lockwood D. *Leprosy.* Lancet 2004; 363: 1209-19.
30. Moschella S. *An update on the diagnosis and treatment of leprosy.* Journal of the American Academy of Dermatology. 2004; 51: 417-26.
31. Honore N, Perrani E, Telenti A, Grosset J, Cole ST. *A simple and rapid technique for the detection of rifampin resistance in Mycobacterium leprae* Int J Lepr Other Mycobact Dis 1993; 61: 600-604.
32. Cambau E, Perani E, Guillemin I, Jamet P, Ji B. *Multidrug – resistance to dapsone, rifampicin and ofloxacin in mycobacterium leprae.* Lancet 1997; 349: 103-104.
33. Richardus J, Nicholls P. *Incidence of acute nerve function impairment and reactions in leprosy: a prospective cohort analysis after 5 years of follow-up.* International Journal of Epidemiology 2004; 33: 337-343.
34. Galvis V, Bustamante M. *Guía de atención de la lepra.* Ministerio de salud Colombia; dirección general de promoción y prevención. 1999
35. Leiker D.L., McDougall A.C. *Guía técnico Baciloscopia Da Hanseníase Talmilep,* 2da edición, 1987.
36. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. *Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted intervention.* Lepra Review, 2004; 34: 310-326.

37. Shumin C, Zhang L, Diagchang L, Bing L. *Should contact examination in a low endemic situation of leprosy continue?* International Journal of Leprosy 2003; 71 (2): 95-100.
38. Douglas JT, Celliona RV, Fajardo TT, Abalos RM. *Prospective study of serological conversión as a risk factor for development of leprosy among household contacts.* Clinical and diagnostic laboratory immunology 2004; 11 (5): 897-900.
39. Ji B. *Why Multidrug Therapy for multibacillary leprosy can be shortened for 12 months.* Lepra Review 1998; 69: 106 – 109.
40. Britton WJ, Lockwood D. *Leprosy.* Lancet 2004; 363: 1209 – 1219
41. *Normas técnicas e procedimentos para utilização dos esquemas de poliquimioterapia No tratamento Da Hanseníase.* Ministerio da Saúde Secretaria Nacional Divisão Nacional de Programas Especiais De Saúde Divisão Nacional De Dermatologia Sanitária . Brasília Brasil.
42. Klioze A, Ramos-Caro F. *Visceral Leprosy.* International Journal Of Dermatology 2000; 39: 641 – 658.
43. Kontochristopoulos G, Kyriakis K, Symeonidou S. *Squamous cell carcinoma in chronic trophic ulcers of leprosy patients.* Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology 2000; 14: 222-236.
44. John S, Roul RK, Anderson GA. *Cancer associated with Leprosy.* Indian Journal Of leprosy 1994; 66 (3): 321-325.
45. Bobhate SK, Madankar ST, Parate SN, Choudhary RK, Kumbhalkar DT. *Malignant transformation of plantar ulcers in leprosy.* Indian Journal Of Leprosy 1993; 65 (3): 297- 303.
46. Richardus JH, Smith TC. *Squamous cell carcinoma in chronic ulcers in leprosy: a review of 38 consecutive cases 1991;* 62 (4): 381-388.
47. Gift N, Geetha J, Joseph R. *Relapses in multibacillary patients treated with multidrug therapy until smear negative: Findings after twenty years.* International Journal Of Leprosy 2004; 72 (1): 1 - 7
48. Gillis W. *Psychiatric aspects of Hansen disease.* J Clin Psychiatry. Dec 1987;48(12): 470-79.
49. Bharath S, Shamasundar C. *Correlates of Psychiatric morbidity in patients with leprosy.* Indian J Lepr. Jul 2001; 73 (3): 217-28.





Guía I9  
Guía de atención de la malaria

Jefferson Buendía  
Revisor

Claudia Sánchez  
Revisora

Carlos Agudelo Calderón  
Director del Proyecto

Rodrigo Pardo  
Coordinador

Hernando Gaitán  
Coordinador

Pío Iván Gómez  
Coordinador

Análida Pinilla Roa  
Coordinadora

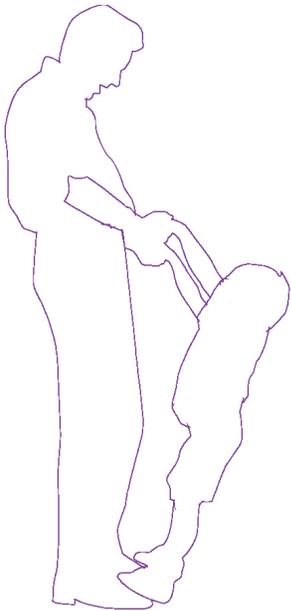
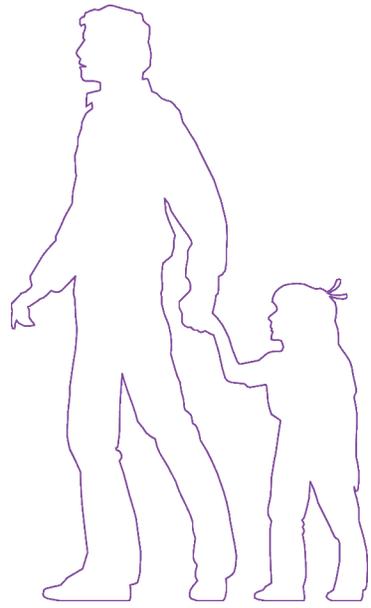
Juan Carlos Bustos  
Coordinador

Claudia Liliana Sánchez  
Asistente de Investigación

Francy Pineda  
Asistente de Investigación

## Lista de participantes en la socialización

INSTITUCION	NOMBRE
Ministerio de la Protección Social	Martha Velandia
Ministerio de la Protección Social	Julio Padilla
Ministerio de la Protección Social	Jesús Alberto Chacón
Instituto Nacional de Salud	Angélica Ospina
Instituto Nacional de Salud	Rubén Santiago Nicholls
Instituto Nacional de Salud	Liliana Jazmín Cortés
Instituto Nacional de Salud	Pilar Zambrano
Instituto Nacional de Salud	Néstor Vera
Instituto Nacional de Salud	Helena Brochero
Organización Panamericana de la Salud	José Pablo Escobar
Organización Panamericana de la Salud	Martha Idalí Saboyá Díaz
Universidad Nacional	Pablo Lorenzana
Universidad Nacional	Jefersson Buendía
Universidad Nacional	Claudia Sánchez

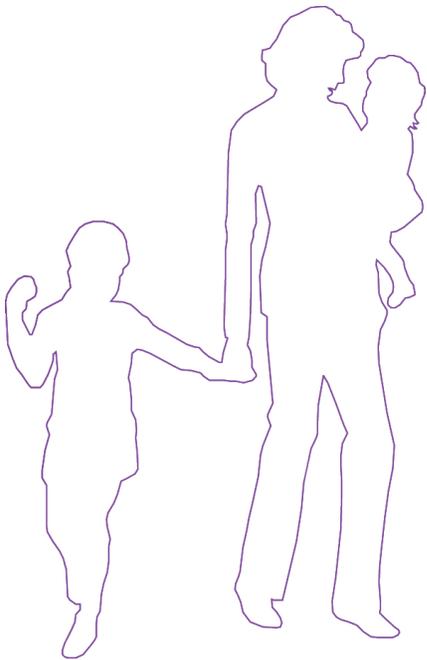
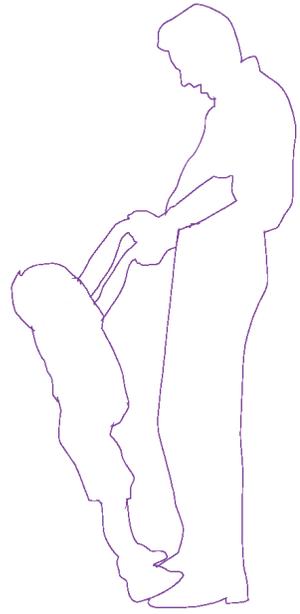


# Contenido

	Páginas
1. <b>Introducción</b> .....	79
2. <b>Metodología</b> .....	79
3. <b>Justificación</b> .....	80
4. <b>Epidemiología</b> .....	81
4.1 Situación de la malaria en Colombia - 2004 .....	81
4.2 Comportamiento de la malaria por regiones .....	81
4.3 Mortalidad por malaria .....	82
5. <b>Objetivo</b> .....	82
6. <b>Definición y aspectos conceptuales</b> .....	83
6.1 Etiología y patogénesis .....	83
6.2 Ciclo biológico .....	83
6.3 Manifestaciones clínicas .....	84
6.4 Diagnóstico .....	84
6.5 Pruebas rápidas en el diagnóstico de malaria .....	85
6.6 Usos potenciales de estas pruebas .....	85
6.7 Exámenes complementarios de laboratorio .....	86
6.8 Diagnóstico diferencial .....	87
6.9 Aspectos generales del tratamiento .....	87
6.10 Indicadores de tratamiento .....	88
7. <b>Factores de riesgo</b> .....	88
8. <b>Factores protectores</b> .....	89
9. <b>Población objeto</b> .....	89
10. <b>Características de la atención</b> .....	89
10.1 Malaria no complicada .....	90
10.1.1 Epidemiológicos .....	90

	Página
10.1.2 Clínicos .....	90
10.1.3 Tratamiento .....	91
10.2 Tratamiento de malaria mixta.....	95
10.3 Malaria grave y complicada .....	96
10.3.1 Tratamiento .....	97
10.3.2 Conducta general.....	97
10.3.3 Cuidados de enfermería .....	99
10.3.4 Tratamiento de complicaciones específicas .....	100
10.4 Malaria grave en el embarazo .....	100
10.5 Malaria grave en los niños .....	102
10.6 Malaria resistente .....	103
10.7 Tratamiento de la malaria por <i>P. falciparum</i> resistente a la asociación de anodiaquina y sulfadoxina - primetamina .....	104
10.8 Manejo de la malaria complicada en grupos especiales.....	105
10.8.1 Malaria inducida .....	105
<b>11. Procedimientos en salud pública .....</b>	<b>105</b>
<b>12. Cuadro resumen de la evidencia .....</b>	<b>107</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>109</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>127</b>
 <b>Tablas y gráficos</b>	
<b>Tabla 1. Grados de recomendación y niveles de evidencia .....</b>	<b>80</b>
<b>Tabla 2. Medicamentos recomendados para el tratamiento esquizonticida sanguíneo de las infecciones por <i>P. falciparum</i> no complicadas. Con una parasitemia inicial menor o igual a 50.000 parásitos asexuales ml, de acuerdo con la región endémica de procedencia .....</b>	<b>91</b>

<b>Tabla 3.</b> Esquema de tratamiento de primera línea para malaria por <i>P. falciparum</i> no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ml en todas las regiones endémicas de malaria en Colombia, con excepción de Orinoquia y Amazonia .....	92
<b>Tabla 4.</b> Esquema de tratamiento de primera línea para malaria por <i>P. falciparum</i> no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ $\mu$ l en Orinoquia y Amazonia .....	93
<b>Tabla 5.</b> Esquema de tratamiento de segunda línea para malaria por <i>P. falciparum</i> no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ $\mu$ l en todas las regiones endémicas de malaria en Colombia, con excepción de Orinoquia y Amazonia .....	94
<b>Tabla 6.</b> Esquema de tratamiento para malaria por <i>P. falciparum</i> no complicada en la Amazonia, segunda línea .....	94
<b>Tabla 7.</b> Esquema de tratamiento de la malaria por <i>P. vivax</i> .....	94
<b>Tabla 8.</b> Esquema de tratamiento para malaria por <i>P. malariae</i> .....	95
<b>Tabla 9</b> Esquema de dosificación de primaquina para tratamiento de la malaria mixta.....	96
<b>Tabla 10.</b> Tratamiento de la malaria complicada o malaria no complicada con parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ $\mu$ l .....	97
<b>Tabla 11.</b> Tratamiento de la malaria en gestantes con resistencia a la cloraquina.....	101
<b>Tabla 12.</b> Tratamiento de la malaria por <i>P. falciparum</i> resistente .....	104
<b>Gráfico 1</b> Comportamiento de la malaria por especie parasitaria en Colombia. 2003 - 2004 .....	81
<b>Gráfico 2</b> Comportamiento de la malaria por regiones. Colombia ....	82



## 1. Introducción

La malaria es un grave problema de salud pública en el contexto mundial, la Organización Mundial de la Salud estima que, por lo menos, 1.1 millones de personas muere por causa de esta enfermedad (1,2). En Colombia, es una enfermedad endémica en gran parte del país, cuyos casos localizan en zonas por debajo de los 1.600 m.s.n.m. Se estima que más de 25 millones de personas habitan en estas zonas favorables para la generación y transmisión de la enfermedad.

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Éstas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica, como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

## 2. Metodología

Se elaboró una estrategia participativa que incluyó la realización de búsquedas sistemáticas, analizando su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado. Para la construcción de la Guía se consultaron las siguientes fuentes electrónicas de información biomédica: MEDLINE® (desde su aparición hasta noviembre de 2005), LILACS® (desde su aparición hasta noviembre de 2005), el COCHRANE Controlled Trials Register (CCTR, Número 1, 2000). Asimismo, la búsqueda se complementó con una búsqueda manual en artículos de revisión recuperados de revisiones sistemáticas, narrativas, consensos de OPS e INS. Para minimizar los sesgos de publicación, se adelantaron averiguaciones con

autoridades académicas en busca de información no publicada. Se realizó un análisis cualitativo de la información ponderado por la calidad metodológica, tanto de las fuentes primarias como del soporte bibliográfico de revisiones y consensos para elaborar las conclusiones. Para esta actualización se utilizó la metodología de clasificación de la evidencia en niveles de evidencia y grados de recomendación utilizada por la Universidad de Oxford (7).

**Tabla 1**  
**Grados de recomendación y niveles de evidencia**

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados <sup>*</sup> (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/ECA* individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

\* ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

A lo largo del documento se citará la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y luego el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia I: (AI).

### 3. Justificación

La malaria constituye un problema de salud pública, cuya vigilancia, prevención y control revisten especial interés en el ámbito sanitario, siendo una responsabilidad de todos los actores del Sistema general de seguridad social en salud. Al igual que otros países del continente afectados por esta enfermedad, Colombia se ha unido a la Iniciativa de hacer retroceder el paludismo (3) cuyo compromiso es el de reducir a la mitad la carga del paludismo para el año 2010 (4).

La revisión y actualización de la Guía elaborada en el año 1998 es un proceso que ha sido adelantado por parte del Ministerio de la Protección Social y la Universidad Nacional de Colombia, con la consulta a expertos de trayectoria en la materia. La metodología de actualización

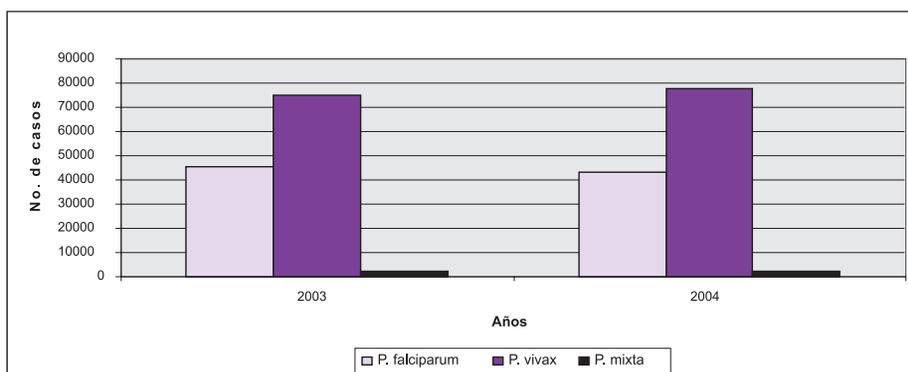
se basó en el análisis de la evidencia publicada y en el consenso técnico de los participantes.

## 4. Epidemiología

### 4.1 Situación de la malaria en Colombia - 2004 (5)

Durante el año 2004, se registraron en el SIVIGILA 123.177 casos de malaria (gráfico 1), de los cuales el 62,94% (77.539) de los casos fueron por *Plasmodium vivax*, 35,19% (43.354) por *Plasmodium falciparum* y 1,85% (2.284) por *Parasitosis mixta*.

**Gráfico 1**  
**Comportamiento de la malaria por especie parasitaria en Colombia. 2003 - 2004**



Fuente: SIVIGILA, Instituto Nacional de Salud, 2004.

### 4.2 Comportamiento de la malaria por regiones (5)

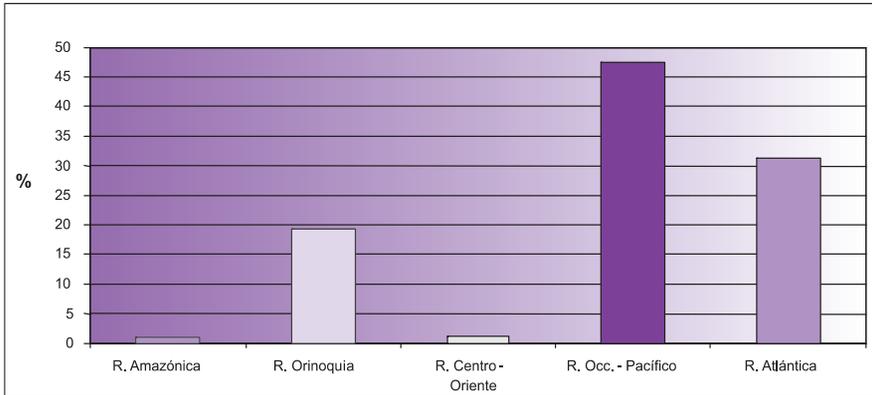
El país se encuentra dividido en cinco grandes regiones y cada una de ellas está compuesta por departamentos. Teniendo en cuenta estas regiones, se puede analizar el comportamiento de la malaria y la incidencia de ésta con patrones culturales, sociales, demográficos, económicos y ambientales que hacen susceptible la transmisión y el riesgo de la enfermedad (gráfico 2).

La distribución porcentual de la malaria en las diferentes regiones del país es la siguiente: la región amazónica aportó 0,98% (1.219) de los casos, la región orinoquia 19, 31% (23.794), la región centro-oriente 1,14%

(1.415), la región occidental - pacífico 47, 42% (58.417) y la región atlántica 31,12% (38.336) de los casos en 2004.

**Gráfico 2**

**Comportamiento de la malaria por regiones. Colombia. 2004**



Al observar las diferencias con respecto a cada especie parasitaria (2003 y 2004), se presentó un incremento en 2.325 casos por *P. vivax*, y se redujo el número de casos por *P. falciparum* en 2090 y *P. mixta* en 162. Al analizar lo anterior, para el año 2004 se aumentó el número de casos de malaria en 73. A continuación se relacionan los departamentos que han aportado un mayor número de casos de malaria por especie parasitaria en Colombia, durante el año 2004 y con respecto al año 2003 (Mapa según niveles de riesgo) (6).

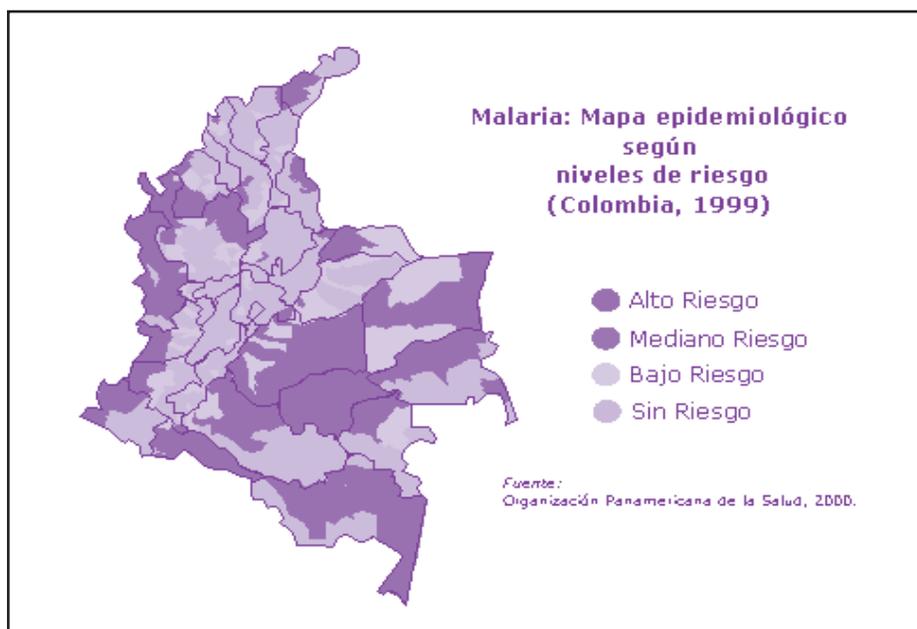
**4.3 Mortalidad por malaria (5)**

Se ha podido determinar que en el año 2004 se registraron por parte del SIVIGILA, alrededor de 25 muertes por malaria, donde los municipios que más aportaron muertes por esta causa fueron: Quibdó (Chocó) con cinco, Tumaco (Nariño) con seis y Buenaventura (Valle) con dos, el resto de municipios aportaron un caso respectivamente.

**5. Objetivo**

Unificar y divulgar criterios de diagnóstico, tratamiento oportuno y adecuado y atención integral de la población afectada por malaria para contribuir a la disminución de la transmisión y la reducción de morbilidad y mortalidad en el país.

**Mapa 1**  
**Mortalidad por malaria (5)**



## 6. Definición y aspectos conceptuales

### 6.1 Etiología y patogénesis

La malaria es una enfermedad con manifestaciones agudas y crónicas causada por protozoarios del género *plasmodium*; cuatro especies son productoras de malaria humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*. Los plasmodia son transmitidos al hombre por mosquitos hembras del género *anopheles* que estando infectados, al picar, inoculan los esporozoitos, forma infectante del parásito. La transmisión también puede ocurrir ocasionalmente por inoculación directa de glóbulos rojos infectados por vía transfusional así como por causa congénita y en forma casual por pinchazos con jeringas contaminadas (8).

### 6.2 Ciclo biológico

Cuando el mosquito pica a una persona infectada, los parásitos se multiplican sexualmente (esporogonia) en el tubo digestivo y se desarrollan en las glándulas salivares; cuando el mosquito inocula los parásitos en un nuevo

huésped, ellos colonizan primero el hígado, donde tienen varios ciclos de multiplicación asexual y de donde salen para invadir a los glóbulos rojos. Dentro de los eritrocitos, los parásitos se reproducen en forma asexual (esquizogonia), esta multiplicación es responsable por los síntomas. Algunos parásitos, dentro de los glóbulos rojos, se transforman en gametocitos, que son las formas sexuales de plasmodium. Cuando el mosquito anopheles ingiere la sangre infectada, los gametocitos se diferencian en su intestino y reinician, por reproducción sexual, el ciclo biológico.

### 6.3 Manifestaciones clínicas (9)

Las características clínicas de la malaria dependen de la especie del parásito, del número de parásitos y del estado inmunitario del huésped.

El cuadro clínico clásico consiste en escalofrío, fiebre y sudoración. El ataque agudo se inicia con accesos febriles precedidos por escalofrío, seguidos de intensa sudoración, repetidos cada 48 ó 72 horas, según la especie de plasmodia. Cuando existen infecciones mixtas se modifica la periodicidad de la fiebre.

Antes de iniciarse el acceso febril se presenta un período de escalofríos, frío intenso y progresivo, seguido de temblor incontrolable. Esta fase tiene una duración hasta de media hora. Después la temperatura asciende hasta desaparecer el escalofrío, apareciendo el período febril, cuya duración es de más o menos seis a ocho horas. Este período febril suele acompañarse de otros síntomas tales como cefalea intensa, mialgias, artralgias, náuseas, vómito y malestar general.

Después de la fiebre, se presenta en forma abrupta sudoración profusa, la temperatura cae hasta su valor normal y desaparecen los síntomas. Al terminar la sudoración el paciente entra en un período asintomático, durante el cual se siente mejor e inclusive aun puede reanudar sus actividades hasta el próximo acceso febril.

### 6.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la malaria se basa en criterios clínicos y es complementado por la detección del parásito en la sangre.

El método más sensible de diagnóstico es el hallazgo microscópico del parásito en el laboratorio y recientemente, pruebas de diagnóstico rápido

basado en técnicas inmunocromatográficas, que deben ser usadas como herramientas complementarias de diagnóstico en situaciones especiales.

El diagnóstico de malaria se hace en el laboratorio por la identificación de la especie de plasmodia presente en la sangre, mediante examen microscópico de gota gruesa y extendida de sangre, con recuento parasitario (10) Anexos 2 y 3. Los plasmodia pueden ser detectados en la gota gruesa con bajas densidades parasitarias, del orden de cinco a diez parásitos/ul de sangre (11) (AI). El recuento parasitario es necesario para la evaluación clínica del paciente, de acuerdo con la intensidad de la parasitemia (12) (AI).

La búsqueda del parásito circulante se puede realizar en cualquier momento de la enfermedad. En las infecciones por *P.falciparum*, es posible que transcurran algunas horas sin que se vean formas jóvenes en la circulación periférica, porque la esquizogonia se completa en los vasos capilares de órganos profundos. En las infecciones por *P. vivax* y *P. malariae*, en cambio, el desarrollo de las formas parasitarias asexuadas es continuo en la sangre periférica, después de haberse liberado los merozoítos del esquizonte maduro.

## 6.5 Pruebas rápidas en el diagnóstico de malaria

Las pruebas rápidas para diagnóstico de malaria también llamadas dips-ticks (tiras reactivas) detectan antígenos (proteínas) específicas producidas por los parásitos causantes de la malaria. Algunas pruebas detectan uno o más especies de plasmodium, algunos productos pueden alcanzar una sensibilidad similar a la del examen microscópico (100 parásitos/UL), sensibilidad que puede variar según el producto. La sensibilidad recomendada es de 95% para *P. falciparum* (13-17) (AI).

## 6.6 Usos potenciales de estas pruebas

Las pruebas rápidas para el diagnóstico de malaria pueden fortalecer la atención del paciente con malaria y serán utilizadas en los siguientes escenarios:

- Zonas de alto riesgo: como medida de contingencia en brotes y epidemias cuando la capacidad de diagnóstico sea desbordada por las urgencias
- Zonas de mediano y bajo riesgo: principalmente en los laboratorios de salud pública, como complementariedad del diagnóstico microscópico y ante la duda de una de las especies de plasmodium observadas al microscopio, principalmente para el caso de *P. falciparum*

- En general: en regiones con población dispersa con problemas de malaria y en donde no se cuente con el diagnóstico microscópico, pero que se cuente con las condiciones necesarias para mantener las características ambientales sugeridas por el fabricante de las pruebas rápidas.

Para garantizar la calidad del diagnóstico de malaria mediante el uso de pruebas rápidas, es necesario capacitar al personal responsable de esta actividad en el manejo y cuidados de las mismas como también en los esquemas de terapéuticos antimaláricos.

Los estuches de pruebas rápidas que se comercialicen en Colombia deberán contar con el registro sanitario y tener la capacidad de diagnosticar malaria por *P. falciparum* y malaria por otras especies parasitarias; idealmente, estas pruebas deberían diagnosticar malaria con lecturas independientes para *P. falciparum*, *P. vivax*, infección mixta (*P. vivax* + *P. falciparum*), las cuales deben ser estables a las condiciones ambientales (temperatura entre 2°C y 30°C) que indique el fabricante y toda adquisición debe ser sometida al control de calidad mediante páneces de sangre total en el laboratorio nacional de referencia.

Aunque se dispone de estas pruebas para el diagnóstico de malaria en el mercado, es necesario tener en cuenta algunas consideraciones que se han realizado en estudios de campo con respecto a estas pruebas (18) (C3), sobre todo en la identificación de infecciones mixtas y en parasitemias bajas en *P. falciparum*.

Para la aplicación de las pruebas rápidas es necesario realizar siempre control de calidad de lectura de las tirillas y del diagnóstico a través de la revisión de las gotas gruesas del paciente en un sitio que cuente con red de microscopía (19).

Las ventajas y desventajas de las pruebas rápidas disponibles en el mercado en Colombia pueden observarse en el Anexo 4.

Otros métodos diagnósticos utilizados con fines de investigación son: reacción en cadena de la polimerasa, microscopía usando fluorocromos y detección de anticuerpos por serología (20-23) (A,2).

## 6.7 Exámenes complementarios de laboratorio

Son pruebas de apoyo para evaluar la gravedad de la infección y el pronóstico de las complicaciones específicas de la enfermedad:

Cuadro hemático, glicemia, uroanálisis, BUN, creatinina, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y aminotransferasas, análisis de líquido cefalorraquídeo, pruebas de coagulación, RX tórax.

## 6.8 Diagnóstico diferencial

Hay que averiguar la procedencia y los antecedentes de viajes del paciente a zonas geográficas endémicas, donde pudo estar expuesto durante días, semanas, meses o años. Éste es un punto fundamental en el diagnóstico y pronóstico. De igual modo, se debe averiguar la posibilidad de una malaria inducida, como consecuencia de una transfusión sanguínea (8).

Las enfermedades con las cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial de malaria, teniendo en cuenta su frecuencia en el país son: dengue, fiebre tifoidea y paratifoidea, influenza, meningitis, septicemia, hepatitis, leptospirosis, fiebres recurrentes, fiebres hemorrágicas, tifus, encefalitis víricas, leishmaniasis visceral, gastroenteritis y la tripanosomiasis.

## 6.9 Aspectos generales del tratamiento

En los últimos cinco años se registró un incremento en la incidencia de la enfermedad, especialmente por *Plasmodium falciparum*, entre otras razones debido al creciente problema de resistencia a los medicamentos antimaláricos (24). Esta situación ha llevado al uso de terapias combinadas. En la actualidad, existe consenso en la recomendación que ningún antipalúdico sea utilizado como monoterapia (25) y en el mantenimiento del actual esquema de manejo contra *Plasmodium vivax* (25, 26), y la necesidad de continuar realizando estudios de eficacia y resistencia (27).

El tratamiento antimalárico persigue los siguientes objetivos:

1. La curación clínica del paciente: la eliminación de los síntomas y signos de la enfermedad, la prevención de las recrudescencias y de las complicaciones, mediante la administración oportuna de medicamentos antimaláricos eficaces y seguros.
2. La curación radical de la infección malárica : curación clínica más la eliminación de todas las formas del *Plasmodium* en el organismo humano, evitando así las recaídas.

Las características clínicas de la malaria dependen de la especie del parásito, del número de parásitos y del estado inmunitario del huésped.

3. El control de la transmisión de la enfermedad, mediante la curación radical de la infección malárica, evitando así la infección de los anofelinos vectores.

## 6.10 Indicaciones de tratamiento

La selección del esquema terapéutico apropiado debe hacerse con base en los siguientes criterios básicos:

- a. Identificación de la especie de plasmodia causante de la infección.
- b. Evaluación de la densidad parasitaria: número de parásitos por UL/sangre; en infecciones por *Plasmodium falciparum*, malaria mixta e infecciones por *Plasmodium vivax* con complicaciones clínicas, se debe hacer recuento diferencial de formas asexuales y formas sexuales del parásito y tener en cuenta, para efectos de la decisión de la conducta, la cifra de parasitemia asexual.
- c. Clasificación del caso como de malaria no complicada o complicada, para lo cual se requiere practicar un examen clínico básico.
- d. Evaluar la tolerancia del paciente al tratamiento por vía oral.
- e. Información sobre episodios maláricos y tratamientos anteriores.
- f. Antecedentes de resistencia a medicamentos antimaláricos, soportada en la evidencia de estudios realizados o en el conocimiento de fracasos terapéuticos; y la relación geográfica.
- g. Nivel de atención de salud donde se diagnostica el caso: todos los casos de malaria no complicada deben ser tratados en instituciones del primer nivel de atención y los casos de malaria grave o complicada deben ser manejados en un nivel de mayor complejidad.
- h. La evaluación de la respuesta terapéutica al tratamiento antimalárico se tocará más adelante en el tema de malaria resistente.

## 7. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo que determinan la transmisión endémica y epidémica son de tipo ecológico como la pluviosidad, temperatura y humedad; aspectos sociodemográficos y culturales, factores relacionados con los servicios de salud y problemas como la resistencia de los parásitos a los medicamentos antimaláricos y de los vectores a los insecticidas (28).

En los últimos años, una serie de factores como los desplazamientos de poblaciones por conflictos sociales, la inseguridad y la pobreza en el campo, la inestabilidad en la población, variaciones climáticas y los cambios en el funcionamiento de los servicios de salud han determinado en conjunto que se dieran las condiciones para que se intensificara la transmisión de la enfermedad<sup>1</sup>.

## 8. Factores protectores (29)

Los factores protectores son importantes para tratar de prevenir la enfermedad, entre ellos se incluyen mejorar las condiciones de vida, la calidad de las viviendas y el entorno, la educación a la comunidad y los cambios de comportamientos que generen conductas de protección individual. Algunas recomendaciones son:

- Uso de mosquiteros impregnados con insecticida, especialmente en poblaciones susceptibles (niños, embarazadas y pacientes con VIH)
- Educación a la comunidad dirigida a las medidas de protección individual (uso de repelentes, no exposición a picadura de insectos, protección de la vivienda)
- Control de los insectos: medidas de control para evitar la proliferación de vectores.

## 9. Población objeto

Habitantes del territorio colombiano en quienes se sospeche o se confirme el diagnóstico de malaria.

## 10. Características de la atención

El acceso al diagnóstico y tratamiento tempranos debe considerarse no solo un componente del programa de prevención y control de la malaria, sino también un derecho fundamental de todos los grupos humanos en riesgo de sufrir la enfermedad.

<sup>1</sup> Heggenhougen K, Hackethal V, Vivek P, Espielman A. The Behavioural and social aspects of malaria and its control. UNDP/WorldBank/WHO Special Programme for Research & Training Tropical Diseases (TDR). 2003.

La responsabilidad de la administración del tratamiento en los diferentes niveles de atención dependerá del grado de desarrollo de estos niveles, el tipo de paludismo, la sensibilidad de los plasmodium a los medicamentos antimaláricos, el estado general del paciente y la vía de administración de medicamentos más conveniente.

Antes de remitir un paciente de un nivel a otro se le debe iniciar el tratamiento antimalárico administrando la primera dosis, realizar las medidas de sostenimiento necesarias, diligenciar la nota de remisión y con esta enviar las placas de gota gruesa tomadas para el diagnóstico.

Es importante resaltar que cualquier IPS, EPS o ente municipal está en capacidad de tratar a un paciente con malaria.

## 10.1 Malaria no complicada

Los principales criterios que se deben tener en cuenta para el diagnóstico de la malaria son:

### 10.1.1 Epidemiológicos

- Antecedentes de exposición, en los últimos treinta días, en áreas endémicas de la enfermedad (ocupación, turismo, etcétera)
- Nexo epidemiológico en tiempo y lugar con personas que hayan sufrido malaria
- Antecedentes de hospitalización y transfusión sanguínea.

### 10.1.2 Clínicos

- Historia de episodio malárico anterior
- Fiebre actual o reciente (durante los últimos treinta días)
- Paroxismos de escalofríos intensos, fiebre y sudoración profusa
- Cefalea, síntomas gastrointestinales, mialgias (náuseas, vómito), artralgias
- Anemia
- Esplenomegalia
- Evidencia de manifestaciones severas y complicaciones de malaria por *P. falciparum*

### 10.1.3 Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la malaria no complicada es curar la infección y evitar tener complicaciones de la enfermedad.

Los esquemas para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada.

Parasitemia menor o igual a 50.000, dependerán de la región geográfica así (A,I):

- Región de amazonia y orinoquia*: primera línea de artesunato + mefloquina, con una segunda línea de quinina + clindamicina, teniendo presente el carácter de antibiótico, utilizado para otras patologías, que tiene la clindamicina (Tabla 2).
- Resto del país*: primera línea continuar con amodiaquina + sulfadoxina pirimetamina. Segunda línea: la opción artesunato + mefloquina.

**Tabla 2**

**Medicamentos recomendados para el tratamiento esquizonticida sanguíneo de las infecciones por *P. falciparum* no complicadas. Con una parasitemia inicial menor o igual a 50.000 parásitos asexuales  $\mu$ l, de acuerdo con la región endémica de procedencia**

Región	Primera línea	Segunda línea
Costa Pacífica	Amodiaquina + sulfadoxina-pirimetamina	Artesunato + mefloquina o Artemeter + lumefantrina*
Urabá, bajo Cauca		
La Guajira		
Catatumbo		
Magdalena medio		
Región andina	Artesunato + mefloquina o Artemeter + lumefantrina*	Quinina + clindamicina
Amazonia		
Orinoquia		

Se debe utilizar la combinación amodiaquina + sulfadoxina/pirimetamina (30) primera línea en malaria por *P. falciparum* en todo el país, excepto en las regiones de la Orinoquia y la Amazonia (31-33) (Tablas 3 y 4). La razón por la cual se exceptúa la Amazonia y la Orinoquia es la evidencia de alta proporción de falla terapéutica a sulfadoxina y a amodiaquina, especialmente en el departamento de Amazonas (34).

Con respecto a otros medicamentos existe insuficiente evidencia de que la atovaquona-proguanil sea más efectiva que la cloroquina, amodiaquina y mefloquina (35). La combinación cloroquina o amodiaquina con sulfadoxi-

na-pirimetamina, en lugar de la sulfadoxina-pirimetamina sola, ocasiona una mejoría más rápida y aumenta la eliminación continua de parásitos (36). No hay datos suficientes acerca de la efectividad antimalárica de medicamentos como clorproguanil-dapsona estándar (tres dosis, 2 mg de clorproguanilo), (37) (A,I).

A continuación se describen los medicamentos con sus respectivas dosis y vías de administración en adultos y niños.

**Tabla 3**

**Esquema de tratamiento de primera línea para malaria por *P. falciparum* no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ $\mu$ l en todas las regiones endémicas de malaria en Colombia, con excepción de Orinoquia y Amazonia**

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Amodiaquina clorhidrato Tabletas 250 mg, contenido de base 150 mg *	Dosis total: 25 mg base /kg. 10 mg/kg inicial 7.5 mg/kg a las 24 y 48 horas	Dosis total : 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7.5 mg/kg a las 24 y 48 horas
Sulfadoxina pirimetamina. Comprimidos de 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina	Dosis total : 1.500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina, dosis única**	Dosis total : 25 mg/kg de sulfadoxina y 1 mg/kg de pirimetamina, dosis única
Primaquina*** Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 45 mg dosis única	Dosis única: 0,75 mg/kg

\* Al administrar el tratamiento antimalárico no confundir las dosis de sal del medicamento con las dosis de base. La quinina suele prescribirse en forma de sal (10 mg de sal = 8,3 mg de base). La amodiaquina y la cloroquina generalmente se prescriben en forma de base, pero en ocasiones vienen en forma de sal.

\*\* Se recomienda administrar la sulfadoxina - pirimetamina junto con la primera dosis de amodiaquina.

\*\*\* Administrarla al tercer día de iniciado el tratamiento.

La segunda línea se usará cuando se presente falla terapéutica al tratamiento de primera línea. Se debe utilizar la combinación artesunato + mefloquina (MQ + AS) o artemeter + lumefantrina (AR + LM) como segunda línea en malaria por *Plasmodium falciparum* en todo el país, excepto en las regiones de la Orinoquia y la Amazonía; para la Orinoquia y la Amazonia se debe utiliza la combinación sulfato de quinina + clindamicina (24) (Tablas 5 y 6).

En términos de acoger un esquema de manejo en la región Amazónica de la infección no complicada por *P. falciparum* basado en mefloquina + artesunato, versus una combinación de artemeter + lumefantrina, la evidencia sugiere que, pese a un costo más elevado de MQ + AS, la pre-

sencia de efectos adversos y el desconocimiento sobre el potencial teratogénico y de paso por lactancia de la combinación AR + LM, particularmente por lumefantrina, hacen menos viable su escogencia (24) en una población cuyos pacientes más afectados son aquellos menores de once años o aquellos mayores de 19 años, grupo de edad que comprende usualmente a las mujeres gestantes, y que corren peligro de desarrollar complicaciones (38-40) (A,I).

**Tabla 4**

**Esquema de tratamiento de primera línea para malaria por *P. falciparum* no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ $\mu$ l en Orinoquia y Amazonia**

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Mefloquina clorhidrato* Comprimidos de 274 mg, con 250 mg de base	25 mg/kg dosis única o 12.5 mg/kg c/24 hr durante dos días	25 mg/kg dosis única o 12.5 mg/kg c/24 hr durante dos días.
Artesunato* Tabletas 50 mg	Dosis total: 4 mg/kg una vez al día durante tres días	Dosis total: 4 mg/kg una vez al día durante tres días
Artemether con lumefantrine (Coartem)** Tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de lumefantrine	Adultos y niños mayores de doce años o peso a partir de 35 kg:  Inicialmente cuatro tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de cuatro tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (24 tabletas en 60 horas)	Con 10 a 14 kg. Inicialmente una tableta, seguidas de cinco dosis adicionales de una tableta cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (seis tabletas en 60 horas)  Con 15 a 24 kg. Inicialmente dos tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de dos tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (doce tabletas en 60 horas)  Con 25 a 34 kg. Inicialmente tres tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de tres tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (18 tabletas en 60 horas)
Primaquina*** Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 45 mg dosis única	Dosis única: 0,75 mg/kg

\* Se pueden usar en dos y tres trimestres del embarazo.

\*\* No recomendado durante el embarazo y en lactantes.

\*\*\* La primaquina se administra como gametocida. Se puede administrar al tercer día de iniciado el tratamiento o con la última dosis de amodiaquina. No es necesario administrarla si el paciente va a permanecer por tiempo prolongado en zona no endémica de malaria.

El régimen de cuatro dosis de artemeter-lumefantrina parece ser menos eficaz que la mayoría de los otros regímenes antipalúdicos actuales (41). El régimen de seis dosis prácticamente no ha sido probado. A continuación se describen las dosis y vías de administración en adultos y niños (Tabla 5):

**Tabla 5**

**Esquema de tratamiento de segunda línea para malaria por *P. falciparum* no complicada y con una parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ $\mu$ l en todas las regiones endémicas de malaria en Colombia, con excepción de Orinoquia y Amazonia**

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía de administración Niños
Mefloquina clorhidrato* Comprimidos de 274 mg, con 250 mg de base	25 mg/kg dosis única.	25 mg/kg dosis única. Ajustar dosificación.
Artesunato* Tabletas 50 mg	Dosis total: 4 mg/kg una vez al día durante tres días	Dosis total: cuatro mg/kg una vez al día durante tres días
Artemether con lumefantrine (Coartem)** Tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de lumefantrine	Adultos y niños mayores de doce años o peso a partir de 35 K/g  Inicialmente cuatro tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de cuatro tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (24 tabletas en 60 horas)	Con 10 a 14 kg Inicialmente una tableta, seguida de cinco dosis adicionales de una tableta cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (6 tabletas en 60 horas)  Con 15 a 24 kg Inicialmente, dos tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de dos tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (doce tabletas en 60 horas)  Con 25 a 34 kg Inicialmente tres tabletas, seguidas de cinco dosis adicionales de tres tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (18 tabletas en 60 horas)
Primaquina*** Tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 45 mg dosis única.	Dosis única: 0,75 mg/kg.

\* Se pueden usar en dos y tres trimestres del embarazo.

\*\* No recomendado durante el embarazo y en lactantes.

\*\*\* Administrarla al tercer día de iniciado el tratamiento.

**Tabla 6**

**Esquema de tratamiento para malaria por *P. falciparum* no complicada en la Amazonia, segunda línea**

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/kg cada ocho horas por siete días.	10 mg/kg cada ocho horas por siete días
Clindamicina Cápsulas de 300 mg	20 mg/kg/día repartidos en dos dosis durante siete días.	20 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis durante siete días. (nivel de evidencia cinco, grado de recomendación D)
Primaquina Tabletas de 15 mg	45 mg en dosis única.	Dosis única: 0,75 mg/kg en niños mayores de dos años

Se debe utilizar la combinación cloroquina + primaquina en casos de malaria por *P. vivax* en todo el país (24) (Tabla 7). Como segunda línea, en caso de fallo terapéutico, utilizar la combinación amodiaquina + sulfadoxina/pirimetamina (24) según las dosis y vía de administración mencionadas en la Tabla 5. A continuación se describen las dosis y vías de administración en adultos y niños:

**Tabla 7**  
**Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax***

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Cloroquina difosfato Tabletas 250 mg, contenido de base 150 mg	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7.5 mg/kg a las 24 y 48 horas.	Dosis total: 25 mg/kg 10 mg/kg inicial 7.5 mg/kg a las 24 y 48 horas.
Primaquina* tabletas de 15 mg y 5 mg	Dosis total: 15 mg dosis diaria por 14 días.	Dosis única: 0,25 mg/kg por día durante 14 días.

\* No administrar en menores de dos años y embarazadas.

Se debe utilizar cloroquina en casos de malaria por *P. malarie* en todo el país (24). A continuación se describen las dosis y vías de administración en adultos y niños (Tabla 8) (A,I).

**Tabla 8**  
**Esquema de tratamiento para malaria por *P. malariae***

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Cloroquina difosfato o sulfato Tabletas de 250 mg, con 150 mg de cloroquina base	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7.5 mg/kg a las 24 y 48 horas.	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial 7.5 mg/kg a las 24 y 48 horas.

Se pueden presentar infecciones mixtas por diferentes asociaciones de los plasmodium entre sí. La más frecuente asociación es la del *P. falciparum* con el *P. vivax*. Considerando que la infección por *P. falciparum* puede llevar a complicaciones severas, las infecciones mixtas se manejan dando prelación al tratamiento de esta especie parasitaria. A continuación se describen las dosis y vías de administración en adultos y niños:

## 10.2 Tratamiento de la malaria mixta

Se debe tratar con los criterios y esquemas establecidos para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*. En los casos de malaria no complicada, con parasitemia asexual inicial no mayor de 50.000 formas asexuales por ML, se debe administrar el tratamiento esquizontocida sanguíneo de primera línea recomendado según la región geográfica de procedencia del paciente (Tablas 2-8) y añadir primaquina durante catorce días para evitar la aparición de recaídas por persistencia de merozoítos de *P. vivax* (Tabla 9).

**Tabla 9**  
**Esquema de dosificación de primaquina para tratamiento de la malaria mixta**

Medicamento y dosis	Dosis de administración Adultos	Dosis de administración Niños
Primaquina* Tabletas de 15 mg y 5 mg	15 mg diarios por 14 días.	0,3 mg /kg/ día por 14 días

\* La primaquina está contraindicada en embarazadas y menores de dos años<sup>3</sup> (nivel evidencia IA)

### 10.3 Malaria grave y complicada

Un enfermo con malaria grave y complicada es aquel caso de malaria por *P. falciparum*, o *P. viva* o *P. ovale* que puede presentar alteraciones del estado de conciencia, gran debilidad y postración, convulsiones, vómitos, diarrea e ictericia (42). Entre las complicaciones específicas más frecuentes se encuentran las siguientes:

- Complicación renal: paciente con creatinina mayor 1.2 gr/dL. Ocurre principalmente en los adultos y se manifiesta por una disminución en la eliminación urinaria menor de 400 ml/24 horas ó 12 ml/kg/24 horas en niños
- Complicación hepática: presencia de ictericia y alteración de las pruebas de función hepática
- Complicación pulmonar: aumento de la frecuencia respiratoria al ingreso, presencia de alteraciones a la auscultación pulmonar con sibilancias, roncus y estertores, y cambios compatibles con edema pulmonar
- Hiperparasitemia: recuento mayor de 50.000 formas asexuadas de *P. falciparum* por mm<sup>3</sup> en la gota gruesa
- Hipoglicemia: glicemia menor a 60 mg/dL
- Hiperemesis: vómito incontrolable y frecuente que impide el tratamiento antimalárico por vía oral
- Anemia grave: Hemoglobina inferior a 7 gr/dL
- Trombocitopenia: recuento plaquetario menor de 100.000 plaquetas / mm<sup>3</sup>.

3 Greenwood BM, et al. op cit.

### 10.3.1 Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento antimalárico en la malaria severa es prevenir la muerte. Evitar la recrudescencia y ayudar a disminuir los efectos adversos.

### 10.3.2 Conducta general

En todos los casos de malaria complicada clínicamente diagnosticada, deberán hospitalizarse y aplicarse las siguientes medidas:

1. Confirmar parasitológicamente el diagnóstico de especie de plasmodium, las formas parasitarias y el número de parásitos por mm<sup>3</sup> de sangre.
2. Administrar la quimioterapia antimalárica por vía parenteral intravenosa y pasar a la vía oral tan pronto como sea posible (Tabla 10).
3. Iniciar bolo de diclorhidrato de quinina endovenoso en dosis de 20 mg/kg, disuelto en dextrosa en solución salina isotónica (DSS) al 5 ó 10% y en proporción de 5 a 10 ml/kg de peso (máximo 500 ml) (24).
4. Pasar lentamente en cuatro a ocho horas. Continuar con terapia de mantenimiento de diclorhidrato de quinina en dosis de 10 mg/kg, en dilución igual, cada ocho horas. Pasar a la vía oral tan pronto como el enfermo esté consciente, de acuerdo con el siguiente esquema:

**Tabla 10**

#### **Tratamiento de la malaria complicada o malaria no complicada con parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ $\mu$ l**

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Quinina clorhidrato 600 mg/2ml solución inyectable	Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg, disuelto en 300-500 ml de dextrosa en solución salina isotónica al 5 % o 10% en proporción de 5 a 10 ml por kg (máximo 500 ml) para pasar en cuatro a ocho horas. Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg cada ocho horas; disolver y pasar en cuatro horas igual que para la dosis inicial. Pasar a sulfato de quinina vía oral una vez esté consciente el paciente hasta completar siete días de tratamiento con quinina (IV + oral).	Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg, disuelto en 300-500 ml de dextrosa en solución salina al 5 o 10% en proporción de 5 a 10 ml por kg (máximo 500 ml) para pasar en cuatro a ocho horas. Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg cada ocho horas; disolver y pasar en cuatro horas igual que para la dosis inicial. Pasar a sulfato de quinina vía oral una vez esté consciente el paciente hasta completar siete días de tratamiento con quinina (IV + oral).
Sulfadoxina-pirimetamina Tabletas 500 mg y 75 mg respectivamente.	1.500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina, dosis única. Administrar vía oral por sonda nasogástrica.	25 mg por kg de sulfadoxina y 1 mg por kg de pirimetamina. Administrar vía oral por sonda nasogástrica.
Primaquina Tabletas de 15 mg	45 mg en dosis única.	Dosis única : 0.6 mg/kg.

Existe evidencia que la utilización de dosis de carga de quinina intravenosa (dosis de carga (inicial alta) de quinina por vía intravenosa (20 mg/kg de quinina clorhidrato) reduce el tiempo hasta la eliminación de la fiebre y el tiempo de eliminación del parásito. Los datos son insuficientes para demostrar de modo directo una repercusión de la dosis de carga en el riesgo de muerte (43). Dos revisiones sistemáticas y cinco ensayos clínicos (44) (A, I) no encuentran diferencias significativas en la mortalidad, recuperación del coma, reducción de la fiebre y secuelas neurológicas comparando los derivados de la artemisinina y quinina (45). Ningún fármaco derivado de la artemisinina parece ser mejor que los otros (46). No existen diferencias significativas entre la administración intramuscular o intravenosa (47, 48) de artemisinina contra intravenosa de quinina o intramuscular contra intravenosa de quinina.

Las dosis se deben calcular en miligramos del medicamento por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Conviene, pues, pesar al paciente siempre que sea posible, sobre todo si se trata de niños.

- La primaquina no debe ser utilizada ni en embarazo ni cuando al mismo tiempo se usen combinaciones con derivados de artemisinina (49) (A, I)
- Si se dispone de un servicio de cuidados intensivos, se manejará en ambiente hospitalario a estos enfermos
- El manejo de la malaria complicada es hospitalario, el paciente se debe remitir a un nivel superior para el manejo.
- Si se administran líquidos por vía intravenosa, habrá que prestar gran atención al equilibrio hídrico con el fin de evitar cualquier exceso o defecto de hidratación. No existe evidencia que soporte que el uso de una solución salina hipotónica se asocia con resultados adversos, tampoco se ha establecido la seguridad de usar una solución salina isotónica como líquido de mantenimiento. No es posible afirmar que el uso de una solución salina hipotónica o isotónica como líquidos de mantenimiento llevará a una diferencia clínicamente importante en cuanto a las tasas de resultados adversos para el tratamiento de infecciones agudas como la malaria (50)
- Tomar muestras de sangre para diagnóstico, hematocrito y hemoglobina, glicemia, recuento parasitario y otros exámenes que se requieran (42)
- Siempre que sea posible, conviene hacer una determinación inicial rápida de la glucosa sanguínea y vigilar con frecuencia la posible aparición de hipoglicemia; de lo contrario, administrar glucosa (49)

- Colocar sonda uretral para medir y monitorear volumen urinario y determinar peso específico de la orina (D, 5)
- Los enfermos inconscientes deben recibir una esmerada asistencia de enfermería. La sonda urinaria permanente se retirará en cuanto deje de ser necesaria (D, 5)
- Descartar por punción lumbar, meningitis u otras causas de coma, y proceder a su tratamiento (D, 5)
- Vigilar frecuentemente la respuesta al tratamiento, evaluando la parasitemia y la evolución clínica del paciente (D, 5)
- Identificar y tratar oportunamente las complicaciones o infecciones asociadas
- Vigilar constantemente la orina, prestando especial atención a la aparición de orinas oscuras
- Vigilar regularmente la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria, la tensión arterial, el nivel de conciencia y otros signos vitales
- Si en el curso del tratamiento se presenta un estado de choque, hacer hemocultivos, realizar pruebas de laboratorio en forma regular para monitorear el hematocrito, la hemoglobina, la glucosa, la urea o la creatinina y los electrolitos (AI)
- Evitar, en lo posible, el empleo de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragias gastrointestinales (aspirina, corticosteroides).

### 10.3.3 Cuidados de enfermería (49)

La asistencia general del paciente con malaria grave es tan importante como la quimioterapia y en ella desempeña un papel crucial la enfermera

Los pacientes inconscientes requieren una esmerada asistencia de enfermería. Hay que mantener libres las vías respiratorias. Cambiar de posición al paciente cada dos horas y no dejar que permanezca en una cama mojada. Hay que prestar particular atención a los puntos de compresión cutánea y mantener al paciente en decúbito lateral, para evitar la aspiración bronquial de líquidos. La neumonía por aspiración puede ser una complicación mortal; si llega a presentarse, debe ser tratada de inmediato.

- Anotar cuidado las entradas y salidas de líquidos; determinar la densidad de la orina y señalar la emisión de orinas oscuras

- Comprobar con frecuencia la marcha del gota a gota de los líquidos intravenosos
- Vigilar regularmente cada cuatro a seis horas, al menos durante las primeras 48 horas, la temperatura, el pulso, la respiración y la tensión arterial
- Notificar de inmediato las variaciones del nivel de conciencia, la aparición de convulsiones o los cambios de comportamiento del enfermo

Tratar la hiperpirexia. Una revisión sistemática de tres ensayos con asignación al azar en 128 adultos y niños con paludismo falciparum; todos sin enmascarar y ocultación de la asignación incierta en dos encontró que no hay ningún dato estadísticamente significativo como para extraer alguna conclusión respecto a una reducción en la duración de la enfermedad, la parasitemia y la aparición de convulsiones, ni de la seguridad de los AINES para el uso en el tratamiento antipirético de la malaria (51). Por tanto las recomendaciones actuales son basadas en consenso de expertos. Se debe, para tratar la fiebre, iniciar con medios físicos para bajar la temperatura. Si la fiebre persiste, administrar acetaminofén o paracetamol (15 mg/kg de peso).

#### 10.3.4 Tratamiento de complicaciones específicas

Para el manejo de las complicaciones específicas, por favor remitirse al Anexo 4, éste se tomó del Manual de manejo de malaria complicada de la OMS (49) (A, I).

### 10.4 Malaria grave en el embarazo

La asistencia general del paciente con malaria grave es tan importante como la quimioterapia y en ella desempeña un papel crucial la enfermera. Hay que mantener libres las vías respiratorias.

En las embarazadas las complicaciones son más frecuentes y severas que en las mujeres que no lo están. Las parasitemias pueden ser hasta diez veces más altas que en pacientes no embarazadas. La malaria predispone a toxemia gravídica con preeclampsia y eclampsia. A las embarazadas con malaria hay que tratarlas sin pérdida de tiempo ya que en ellas la enfermedad es más grave, se acompaña de una parasitemia elevada y puede ser peligrosa tanto para la madre como para el feto.

Además de las manifestaciones clínicas ya descritas, las embarazadas presentan un riesgo sobreañadido de abortos, mortalidad, parto prematuro e insuficiencia ponderal fetal. Tienen asimismo, más probabilidades de sufrir malaria cerebral y otras formas graves de la enfermedad; su mortalidad es entre dos y diez veces más elevada que la de las pacientes no embarazadas. Por último, están particularmente expuestas a la hipoglicemia y al edema pulmonar agudo.

Las embarazadas parcialmente inmunes, en especial si son primerizas, están predispuestas a sufrir una anemia grave; en cambio, otras complicaciones son raras. La malaria por *P. falciparum* provoca a menudo contracciones uterinas y puede dar lugar a partos prematuros o abortos. La frecuencia y la intensidad de las contracciones están en relación con la altura de la fiebre. El sufrimiento fetal es frecuente, pero rara vez se diagnostica. Las formas graves de la enfermedad entrañan un mal pronóstico para el feto.

Se recomienda la realización de una prueba de embarazo a toda mujer en edad fértil. No existe evidencia confiable suficiente sobre las opciones de tratamiento para el paludismo en el embarazo (52) (A, I); por tanto, las recomendaciones actuales se basan en el consenso de expertos de la OMS. Sin embargo, sí hay evidencia que los antimaláricos administrados de rutina durante el embarazo reducen la incidencia de anemia prenatal severa en la madre, y se asocian en el neonato con un mayor peso al nacer y, probablemente, a menos muertes perinatales. Este efecto parece limitarse a mujeres de paridad baja (53).

Para mujeres en embarazo, la primera línea debe ser cloroquina para *P. vivax* y los esquemas de primera línea para malaria no complicada por *P. falciparum*, según la procedencia de la paciente. Si existe evidencia de resistencia a la cloroquina se recomienda administrar quinina + clindamicina en el primer trimestre del embarazo. No administrar primaquina durante el primer trimestre del embarazo. Las infecciones por *P. vivax* se tratan según el esquema de la Tabla II.

**Tabla 11**  
**Tratamiento de la malaria en gestantes con resistencia a la cloroquina**

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/kg cada ocho horas por cinco a siete días.
Clindamicina cápsulas de 300 mg	20 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis durante cinco días.

## 10.5 Malaria grave en los niños

Muchas de las manifestaciones clínicas de la malaria grave descritas para adultos se presentan también en el niño; sin embargo, las complicaciones más frecuentes e importantes de la infección por *P. falciparum* en los niños son la malaria cerebral y la anemia grave.

Debe obtenerse información de los padres, parientes o personas adultas que acompañen al niño a la consulta, con referencia a: lugar de residencia y viajes a áreas maláricas, episodios maláricos anteriores y tratamiento, ingestión de líquidos y diuresis reciente, antecedentes de convulsiones. Debe considerarse la posibilidad de malaria cerebral en niños procedentes de áreas endémicas que pierden el estado de conciencia después de convulsión febril y el estado de coma persiste por más de media hora después de la convulsión.

En los niños se debe realizar el tratamiento utilizando los esquemas de tratamiento con las dosis para niños mencionadas en las tablas I al 6. Se recomienda no usar coartem en niños que pesen menos de 10 kg, como alternativa sulfadoxina - pirimetamina (24). Asimismo, educar a la madre en la forma de partir las tabletas y como administrar el medicamento.

Las dosis de medicamentos antimaláricos deben ajustarse cuidadosamente al peso corporal, recordando las siguientes restricciones en los niños: no usar primaquina en menores de dos años y la mefloquina en los esquemas combinados mencionados anteriormente, en menores de tres meses (24) (A, I).

La complicación de la malaria grave más frecuente en el niño es la malaria cerebral.

Practicar inmediatamente las siguientes pruebas: gota gruesa de sangre para identificación de plasmodium y determinación de la densidad parasitaria, hematocrito, hemoglobina, glicemia por punción digital y punción lumbar.

- Confirmar el diagnóstico parasitológico con rapidez e iniciar el tratamiento de inmediato
- Pesar el niño
- Calcular la dosis de diclorhidrato de quinina y administrarla de acuerdo con el peso corporal del paciente

En caso de convulsiones, se recomienda hacer manejo según protocolo establecido en la institución.

## 10.6 Malaria resistente

La resistencia a medicamentos antimaláricos ha sido definida como la habilidad de la cepa del parásito para sobrevivir o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un medicamento (aunque usualmente por sus costos, no se usan métodos para confirmar la absorción del medicamento y metabolismo, y la demostración de la persistencia de parásitos en el paciente que está recibiendo la terapia es suficiente) dado en dosis iguales o más altas que aquellas usualmente recomendadas y toleradas por el paciente (54). Una distinción debe ser hecha entre la falla terapéutica (persistencia de parasitemia o del cuadro clínico) y la resistencia antimalárica. Mientras la resistencia puede ser causa de falla terapéutica, no todas las fallas terapéuticas son debidas a resistencia al medicamento. Muchos factores pueden contribuir a la falla terapéutica incluyendo posología incorrecta, no adherencia a la dosis y duración del tratamiento, mala calidad del medicamento, interacciones medicamentosas, pobre absorción o un mal diagnóstico de la enfermedad (55). Probablemente, todos estos factores contribuyen al desarrollo de la resistencia antimalárica mediante el incremento de la exposición del parásito a dosis subóptimas del medicamento.

La respuesta parasitológica normal de las cepas de *P. falciparum* sensibles a los esquizotocidas sanguíneos o éxito del tratamiento, produce la remisión de los síntomas clínicos de la enfermedad y la desaparición de las formas asexuadas del parásito de la circulación, al tercer día de iniciado el tratamiento antimalárico. La utilidad de clasificar la resistencia, según la respuesta parasitológica, radica en que se puede verificar o descartar el que la respuesta clínica inadecuada, que presentan algunos pacientes, se deba a una resistencia a la droga.

La respuesta anormal de las cepas de *P. falciparum* a la cloroquina o fracasos terapéuticos, se clasifica en las tres siguientes categorías, de acuerdo con el sistema propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que difiere del sistema tradicional de S, RI, RII, RIII, porque se concentra en la vigilancia durante un plazo limitado, por ejemplo, se recogen datos solo los días 0, 3, 7 y 14(56) (A,I).

- C: la gota gruesa está positiva el día 3 y el recuento parasitario está 25% (o más) por encima de lo observado el día 0, o fue necesario dar terapia antimalárica alterna el día 3 o antes (D, 5)

- B: La gota gruesa es positiva el día 3, pero el recuento parasitológico es menor de 25% de lo observado el día 0, y una de las siguientes alternativas está presente: a) gota gruesa positiva el día 7; b) fue necesario dar terapia antimalárica alterna en algún momento entre los días 3 y 7(D, 5)
- A: Incluye el resto de los casos, cuya gota gruesa es positiva el día 3, pero la densidad es menor de 25% de la observada el día 0 y la gota gruesa continúa negativa en los controles postratamiento.

Las respuestas A, B y C representan fracasos terapéuticos e indican la necesidad de usar los esquemas terapéuticos de acuerdo con la evolución clínica.

Antes de considerar una respuesta parasitológica como fármaco resistencia, es necesario descartar la influencia que puedan tener situaciones tales como las siguientes:

- Presencia exclusiva de gametocitos de *P. falciparum*, sin formas anulares
- Presencia de vómitos o diarrea; la ingestión incompleta de la dosis total requerida y la calidad del medicamento (concentración insuficiente de principio activo).

### 10.7 Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* resistente a la asociación de amodiaquina y sulfadoxina - pirimetamina

Una vez agotado el esquema de tratamiento de segunda línea para malaria por *P. falciparum* se indica la utilización del esquema siguiente (24) (Tabla 12).

**Tabla 12**  
**Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* resistente**

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración - Adultos	Dosis y vía de administración- Niños
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/kg cada ocho horas por tres días.	10 mg/kg cada ocho horas por tres días
Clindamicina Cápsulas de 300 mg	20 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis durante cinco días	Sólo se debe administrar a niños mayores de ocho años.
Primaquina Tabletas de 15 mg	45 mg en dosis única	Dosis única: 0.3 mg/kg. en niños mayores de dos años

En caso de no disponibilidad de clindamicina, puede utilizarse la doxiciclina: 1.6 mg por kg / día durante cinco días o tetraciclina: 16 mg/ kg día, repartida cuatro veces por día, durante cinco días (contraindicada en meno-

res de ocho años y embarazadas) (57) (A,I). La clindamicina, junto con la tetraciclina como la doxiciclina, son esquizonticidas sanguíneos de acción lenta. Sin embargo, asociadas con la quinina, representan una opción para el tratamiento del *P. falciparum* resistente a medicamentos antimaláricos convencionales. No se ha informado que la clindamicina cause efectos adversos en el embarazo.

## 10.8 Manejo de la malaria complicada en grupos especiales

### 10.8.1 Malaria inducida

Cualquiera de los tipos de malaria humana puede ser inducida, por medio de transfusiones de sangre de enfermos de malaria y por agujas hipodérmicas contaminadas usadas por adictos a los medicamentos o por personal de los servicios de salud. El período de incubación puede durar de diez horas a sesenta días y está relacionado con la especie plasmodium y con el número de parásitos inyectados. Los síntomas son variables: fiebre remitente, náuseas, vómitos, mialgias, ictericia discreta, diarrea, dolor abdominal. Los paroxismos típicos de malaria son raros. Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento se establece usando un esquizonticida sanguíneo de acuerdo con la especie de plasmodium causante de la infección utilizando los esquemas mencionados en los cuadros dos al ocho según corresponda y recordando que en estos casos no existe ciclo hepático (24, 49), razón por la cual no es necesario, en caso de infecciones por *P. vivax*, administrar primaquina como esquizonticida tisular.

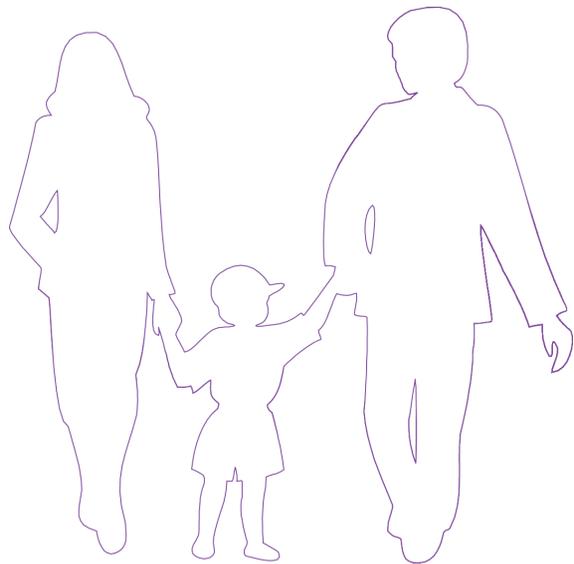
## 11. Procedimientos en salud pública

La vigilancia epidemiológica en el control de la malaria es una actividad indisociable de las acciones de atención al enfermo relativas al diagnóstico temprano, tratamiento eficaz y oportuno y el seguimiento del paciente.

Todas las actividades de prevención y control de malaria ejecutadas por las distintas instituciones del Sistema general de seguridad social en salud deben ser registradas por los órganos ejecutores y notificadas a las entidades territoriales, departamentales, distritales y municipales correspondientes.

El ente encargado de la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad en el país es el Instituto Nacional de Salud; del protocolo de vigilancia se tomó la siguiente definición:

“Paciente con escalofríos, episodio febril actual o reciente ( $> 37.5^{\circ}\text{C}$ ) acompañado de sudoración, procedente de área endémica de malaria por lo menos en los últimos quince días, confirmado mediante examen parasitológico.”



## 12. Cuadro resumen de evidencia

	Región	Primera línea	Segunda línea	Nivel de evidencia
Medicamentos recomendados para el tratamiento esquizotónica sanguíneo de las infecciones por <i>P. falciparum</i> no complicadas. Con una parasitemia inicial menor o igual a 50.000 parásitos asexuales/ $\mu$ l, de acuerdo con la región endémica de procedencia.	Costa Pacífica	Amodiaquina + sulfadoxina-pirimetamina	Artesunato + mefloquina o Artemeter + lumefantrina*	Nivel evidencia I, grado de recomendación A)
	Urabá, bajo Cauca			
	La Guajira			
	Catatumbo			
	Magdalena medio			
	Región Andina			
	Amazonia	Artesunato + mefloquina o Artemeter + lumefantrina*	Quinina + clindamicina	nivel evidencia I, grado de recomendación A)
Orinoquia				
Cloroquina + primaquina en casos de malaria por <i>P. vivax</i> en todo el país	(Nivel evidencia I, grado de recomendación A)			
Se debe utilizar cloroquina en casos de malaria por <i>P. malariae</i> en todo el país	(Nivel evidencia I, grado de recomendación A)			
Tratamiento de la malaria mixta: se debe tratar con los criterios y esquemas establecidos para el tratamiento de la malaria por <i>P. falciparum</i> . y añadir primaquina durante 14 días para evitar la aparición de recaídas por persistencia de merozoítos de <i>plasmodium vivax</i>	(Nivel evidencia I, grado de recomendación A)			
Malaria complicada o malaria no complicada con parasitemia asexual menor o igual a 50.000/ $\mu$ l  Iniciar bolo de diclorhidrato de quinina endovenoso en dosis de 20 mg/kg, disuelto en dextrosa en solución salina isotónica (DSS) al 5 ó 10% y en proporción de 5 a 10 ml/kg de peso (máximo 500 ml). Pasar lentamente en cuatro a ocho horas horas. Continuar con terapia de mantenimiento de diclorhidrato de quinina en dosis de 10 mg / kg, en dilución igual, cada ocho horas. Pasar a la vía oral tan pronto como el enfermo esté consciente, de acuerdo con el siguiente esquema.	(Nivel evidencia I, grado de recomendación A)			

<p>Para mujeres en embarazo, la primera línea debe ser Cloroquina para <i>P. Vixax</i> y los esquemas de primera línea para malaria no complicada por <i>P. falciparum</i>, según la procedencia de la paciente. Si existe evidencia de resistencia a la cloroquina se recomienda administrar quinina + clindamicina en el primer trimestre del embarazo. No administrar primaquina durante el primer trimestre del embarazo</p>	<p>(Nivel evidencia I, grado de recomendación A)</p>
<p>En los niños se debe realizar el tratamiento utilizando los esquemas de tratamiento con las dosis para niños mencionadas en las tablas 2 a 8. Se recomienda no usar coartem en niños que pesen menos de 10 kg; como alternativa: sulfadoxina – pirimetamina</p>	<p>Nivel evidencial; grado de recomendación A</p>

# Anexos

## Anexo 1

### Recomendaciones para la realización de gota gruesa y extendido de sangre periférica

En zona endémica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A los pacientes con fiebre, escalofrío y sudoración que demanden atención</li> <li>• Para detección de nuevos casos de malaria, por búsqueda activa, en presencia de brotes o epidemias</li> <li>• Como muestra de control al quinto día de la toma de la muestra inicial</li> <li>• A embarazadas en control prenatal, desde la primera cita en forma rutinaria</li> <li>• A menores de cinco años con enfermedad diarreica aguda, infección respiratoria aguda o anemia grave</li> <li>• A recién nacidos, producto de madre con malaria durante el embarazo, en el momento del parto y en los controles posteriores</li> <li>• Para confirmación de diagnóstico de malaria, en pacientes remitidos con ese diagnóstico</li> <li>• Para Bancos de sangre:</li> <li>• Realizar a los potenciales donantes con sospecha de malaria en los últimos 30 días una prueba de diagnóstico parasitológico en banco de sangre</li> <li>• Realizar a los potenciales donantes que tuvieron malaria entre los seis meses y los tres años una prueba de diagnóstico parasitológico en sangre.</li> </ul>
En zona no endémica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A donantes de sangre con antecedentes de malaria y/o procedencia de zona endémica</li> <li>• A todo caso probable de malaria</li> <li>• A recién nacidos, producto de madre con malaria durante el embarazo</li> </ul>
En casos especiales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A pacientes con evidencia epidemiológica de padecer malaria pero con gota gruesa inicial negativa, repetir el examen cada doce horas hasta por 48 horas</li> <li>• A pacientes con gota gruesa inicial negativa pero con cuadro clínico probable de malaria, o con antecedentes de medicación antimalárica, o uso de antibióticos tales como tetraciclinas, clindamicina, trimetoprim sulfa, en los últimos 30 días.</li> <li>• A pacientes hospitalizados con malaria grave o complicada se les debe realizar monitoreo diario de la parasitemia hasta la desaparición de las formas asexuadas.</li> </ul>

## Anexo 2

### Técnicas y procedimientos de laboratorio en malaria

Las siguientes son las recomendaciones mínimas necesarias para el diagnóstico de la malaria por el laboratorio.

- El área de toma de muestras debe permanecer idealmente limpia, ordenada y libre de polvo
- La toma de muestras debe hacerse siguiendo las normas generales de asepsia y antisepsia
- Las láminas de vidrio a emplear deben estar meticulosamente limpias con agua y jabón, así como desengrasadas con alcohol
- La solución colorante de trabajo será siempre de preparación reciente, a diferencia de las soluciones madre, las cuales pueden almacenarse durante mucho tiempo
- El momento de toma de la muestra de sangre es independiente de la presencia del pico febril en el paciente
- El diagnóstico idealmente se realiza por medio de gota gruesa y extendido, en los cuales se debe visualizar el parásito. Sin embargo, el examen de rutina debe ser la gota gruesa debido a su mayor sensibilidad, pues concentra la muestra de seis a veinte veces más que el extendido; por tanto, es posible detectar entre 5 y 10 parásitos/ul de sangre. Esto lo hace muy adecuado en el caso de parasitemias bajas. También facilita el diagnóstico de infecciones mixtas o asociaciones parasitarias
- En algunas ocasiones en que las parasitemias son muy bajas (pacientes seminmunes, tratamiento previo, etc.), es necesario el examen de sangre periférica diario seriado (aun hasta cada seis horas) para poder establecer el diagnóstico
- Es preferible el uso de un microscopio binocular con fuente de luz halógena incorporada, con filtro azul, óptica no brillante y objetivos planacromáticos, ya que la iluminación es un factor crítico cuando se usa el objetivo de inmersión
- En los casos de pacientes de la Costa Pacífica o procedentes de esta región es conveniente elaborar, además de la gota gruesa, el extendido de sangre periférica para descartar una infección por *P. malariae*.

## 2.1 Toma de muestras

- Llenar ficha epidemiológica
- Tomar muestra en un área física ordenada
- Marcar la lámina en el borde esmerilado o rotular con cinta de enmascarar
- Con manos enguantadas realizar la limpieza del dedo del corazón o índice del paciente, con algodón mojado en alcohol (en el caso de niños se puede tomar el dedo gordo del pie, el talón o el lóbulo de la oreja) dejar secar y puncionar con lanceta estéril desechable el borde lateral del dedo a la altura del nacimiento de la uña
- Limpiar la primera gota de sangre con algodón seco; presionar el dedo y colocar la siguiente gota a un centímetro de la marca de la lámina portaobjetos; poner en contacto la lámina con la gota de sangre, de manera delicada, evitando que la lámina toque el dedo del paciente. Realizar dos láminas de gota gruesa por paciente
- Extender la gota de sangre para formar un cuadrado de aproximadamente 1 cm x 1 cm y un grosor y homogeneidad adecuados y así obtener un mayor número de campos microscópicos ideales. Para realizar un extendido, presionar el dedo para obtener una nueva gota de sangre del paciente
- Dejar secar la gota de sangre a la temperatura ambiente en una superficie plana y libre de polvo. Limpiar con alcohol la lámina utilizada para realizar las gotas gruesas para evitar contaminar las siguientes muestras.
- Colorear con alguna de las coloraciones derivadas de Romanowsky
- Observar al microscopio con objetivo de 10x y 40x para la selección de los campos donde se encuentre mayor número de glóbulos blancos. Posteriormente, mirar con objetivo de 100x y buscar las formas parasitarias propias del plasmodium. De no visualizar el parásito, se deben observar por lo menos 200 campos microscópicos antes de calificar la muestra como negativa
- Debe tenerse presente que un buen campo microscópico es aquel en el cual se observan de diez a veinte leucocitos por campo.

## 2.2 Coloración de Romanowsky

Los colorantes derivados del método original de Romanowsky sirven para la diferenciación de la mayoría de estructuras normales y anormales de la sangre.

Los componentes básicos del colorante tipo Romanowsky son las tiacinas y los componentes ácidos son las eosinas, razón por la cual se denominan eosinatos de tiacina. Las tiacinas están constituidas por azul de metileno y por diversas proporciones de sus análogos producidos por desmetilación oxidativa: azur B, azur A y azur C. La mayoría de ellos se disuelven en alcohol metílico.

Entre los colorantes de Romanowsky se encuentran: la coloración de Field, Giemsa, Wright y Romanowsky modificada.

La coloración de Romanowsky modificada es indicada para trabajar en climas cálidos ya que no es higroscópica, es decir, que no absorbe la humedad del ambiente como lo son Giemsa y Wright, razón que la hace más estable en climas con alta humedad relativa. Los componentes de la coloración de Romanowsky modificada la hacen la más económica.

## 2.3 Formulación y preparación de las soluciones

### 2.3.1 Solución amortiguadora

Ortofosfato disódico anhidro $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .....	10 g
Ortofosfato monopotásico $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .....	5 g

Las sales se maceran y mezclan muy bien en un mortero, se disuelve un gramo de la mezcla en un litro de agua destilada. Las proporciones de sales anteriores dan buenos resultados tanto para preservación celular como para obtener los colores ideales en la coloración. La prueba de idoneidad del agua amortiguadora está dada por el aspecto de las células sanguíneas, es decir, cuando se observan al microscopio después de la coloración (glóbulos blancos y principalmente las plaquetas). El pH final obtenido es aproximado a los 7.2.

### 2.3.2 Azul de metileno fosfatado

Cloruro de azul de metileno para microscopía .....	1 g
Ortofosfato disódico anhidro $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .....	g
Ortofosfato monopotásico $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .....	1 g

Triturar muy bien los reactivos para lograr una mezcla homogénea. Pesar 0.8 g para disolver en 200 ml de agua destilada de buena calidad. De este

*stock* se toma la alícuota de uso para una semana que corresponde a 50 ml, previamente filtrada, y se sirve en un frasco limpio, oscuro, boca ancha y tapa rosca. La solución *stock* se puede conservar a 4°C; se debe tener en cuenta que antes de precolorear, el reactivo debe alcanzar la temperatura ambiente.

### 2.3.3 Solución A

Cloruro de azul de metileno para microscopía ..... 0.8 g

Azur I o azul B para microscopía ..... 0.5 g

Cuando no se tienen los anteriores reactivos, pueden ser reemplazados por I,3 g de azul II. Para disolver el colorante se utilizan 250 ml de agua amortiguadora pH 7.2.

### 2.3.4 Solución B

Eosina amarillenta hidrosoluble para microscopía ..... 1 g

Disolver la eosina amarillenta en 250ml de agua amortiguadora pH 7.2.

Las soluciones A y B se almacenan en frascos ámbar. Para el uso diario se recomienda que sean alícuotas en frascos goteros de plástico que impidan el paso de la luz, los cuales deben dispersar gotas del mismo tamaño. Cada vez que se realice una coloración los frascos se cierran muy bien para evitar que haya contaminación de los colorantes.

Las soluciones se pueden almacenar a 4°C, sin que sus componentes se precipiten.

Cuando sea necesario, se debe realizar filtración de estas dos soluciones, en recipientes limpios en caso de observar contaminación y precipitado.

## 2.4 Procedimiento de coloración para gota gruesa

La coloración para gota gruesa consta de dos pasos: precoloración y coloración.

### 2.4.1 Precoloración

Este proceso ayuda a preservar las células sanguíneas e iniciar el proceso de deshemoglobinización sin alterar la morfología del parásito.

- Verificar que la muestra esté completamente seca para que no se desprenda
- Sumergir la lámina en una solución de azul de metileno por dos segundos
- Escurrir la lámina sobre una gasa o papel absorbente para eliminar el exceso de azul de metileno
- Introducir la lámina en un recipiente que contenga una solución amortiguadora pH 7.2, por dos segundos
- Esta solución se cambia cada vez que tenga mucho tinte azul proveniente del azul de metileno
- Cuando las muestras precoloreadas han tomado un exceso de azul de metileno fosfatado, se pueden volver a enjuagar para evitar muestras muy oscuras
- Deje escurrir las láminas para continuar la coloración
- En los casos en que no es posible colorear inmediatamente, se procede a secar los porta objetos a temperatura ambiente o con calor, suave y de manera rápida para prevenir el desarrollo de hongos. Se debe evitar la sobreexposición al calor porque se fija la hemoglobina de los glóbulos rojos.

## 2.5 Coloración

Después de la deshemoglobinización, la coloración permite la diferenciación de las estructuras parasitarias. El color esperado para la cromatina es el rojo; para el citoplasma es azul y el pigmento malárico varía entre el amarillo y el café oscuro.

- Por cada lámina que se necesita colorear, se adicionan 3 ml de solución amortiguadora, una gota de solución A y una gota de solución B en un tubo, y se mezcla suavemente por inversión
- Las muestras se colocan hacia la concavidad de la lámina de coloración; se adiciona la solución colorante evitando la formación de burbujas y se deja actuar según el tiempo estandarizado de la coloración. La posición invertida de la gota gruesa permite una deshemoglobinización completa por el alto peso molecular de la hemoglobina
- Pasado el tiempo de coloración, coloque las láminas en posición vertical en el soporte y deje escurrir. No necesita lavar la muestra ya que puede desprenderla.

## 2.6 Lectura, cuantificación e interpretación de la gota gruesa

El tratamiento adecuado para un paciente con malaria depende de la lectura cuidadosa de la gota gruesa. Dicha lectura tiene como objetivos específicos establecer la especie del plasmodium y cuantificar el número de parásitos por microlitro (ul) de sangre, criterios básicos para el tratamiento y control del paciente.

- Determinar el número de parásitos en los campos microscópicos necesarios para contar 100 leucocitos
- Asumiendo una constante nacional de 8.000 leucocitos/ml de sangre en pacientes con malaria, se establece la proporción de parásitos por 100 leucocitos encontrados así:

$$\text{No. de parásitos}/\mu\text{l de sangre} = \frac{\text{No. de parásitos} \times 8.000 \text{ leucocitos}/\mu\text{l}}{100 \text{ leucocitos}}$$

Se considera positivo para plasmodium cuando se observan las formas parasitarias características. Para el informe de resultados es necesario informar la especie de plasmodium y en el caso específico de *P. falciparum* es indispensable anexar el recuento del parásito por microlitro de sangre discriminando por formas encontradas (es importante resaltar que una muestra que presente solo gametocitos de *P. falciparum* debe ser diagnosticada como positiva aunque al paciente no sea necesario suministrarle tratamiento).

En casos de *P. vivax* se recomienda realizar el recuento en todos los casos, especialmente si el paciente se encuentra complicado.

En el caso de una malaria mixta (asociación parasitaria), es necesario realizar recuento parasitario informando primero la especie que tenga mayor número y, luego la que se encuentra subordinada, para el diagnóstico de infección mixta es indispensable tener en cuenta los siguientes criterios:

1. Presencia de formas parasitarias de *P. vivax* y gametocitos de *P. falciparum*.
2. Predominio de trofozoítos de *P. falciparum* y escasas formas de *P. vivax*.
3. Presencia de trofozoítos de *P. falciparum* y formas de *P. vivax* en proporciones similares. El diagnóstico se realiza estableciendo la cantidad de formas parasitarias compatibles con *P. falciparum* y con *P. vivax*, en 100 formas parasitarias observadas.

Si al realizar el recuento se encuentran 40 formas o más, es decir, equivalente a 40% de los trofozoítos compatibles con *P. falciparum* se puede informar positivo para infección mixta.

Si después de realizar el recuento las proporciones se mantienen equivalentes es necesario llevar el recuento a 200 formas parasitarias, para tal caso debería existir compatibilidad con los trofozoítos de *P. falciparum* en por lo menos 80 formas para obtener 40%.

Se considera negativo cuando no se observan las formas del parásito en por lo menos 200 campos microscópicos observados.

En parasitemias muy altas cuando no sea posible realizar el hematocrito del paciente, puede contar el número de leucocitos contra 500 parásitos, como se presenta en la siguiente fórmula:

$$\text{Recuento o densidad parasitaria}/\mu\text{l} = \frac{\geq 500 \text{ parásitos} \times 8000 \text{ leucocitos}/\mu\text{l}}{\text{No. leucocitos contados}}$$

## 2.7 Informe de resultados

Se pueden presentar las siguientes respuestas del examen de una gota gruesa de sangre:

- Negativo
- Positivo para *P. vivax*
- Positivo para *P. malariae*
- Positivo para *P. falciparum* (ej: 20.000 trofozoítos/ $\mu\text{l}$ , 200 gametocitos/ $\mu\text{l}$ , 80 esquizontes/ $\mu\text{l}$ )
- Positivo para *P. falciparum* (100 trofozoítos/ $\mu\text{l}$  y 5 gametocitos/ $\mu\text{l}$ ).
- Positivo para *P. falciparum* (200 gametocitos / $\mu\text{l}$ )
- Positivo para infección mixta
- *P. vivax* (16.000 parásitos/ $\mu\text{l}$ ) y *P. falciparum* (40 gametocitos/ $\mu\text{l}$ ).
- Positivo para Infección mixta: *P. falciparum* (10.000 trofozoítos/ $\mu\text{l}$ ) y *P. vivax* (4 trofozoítos/ $\mu\text{l}$ )
- Positivo aunque no se puede precisar la especie
- Se sugiere nuevo examen.

(En el contexto nacional no se acepta la utilización del recuento semi-cuantitativo).

## 2.8 Extendido de sangre periférica

Para un correcto diagnóstico de especie de plasmodium de malaria es necesario realizar, además de la gota gruesa, el extendido de sangre periférica en casos en los cuales existan dudas sobre la especie del plasmodium, como también en los casos de parasitemias altas, cuando la cuantificación exacta en gota gruesa se hace difícil. Al igual que la gota gruesa, el examen del frotis es sencillo, rápido, confiable y económico.

### 2.8.1 Procedimiento

- Marcar la lámina de la misma manera descrita para gota gruesa
- Después de tomar la gota gruesa, presionar el dedo del paciente y colocar una nueva gota de sangre en el extremo de una lámina portaobjetos. Poner en contacto la lámina con la gota, de manera delicada, evitando que la lámina toque el dedo del paciente, guardando el espacio designado para la marca de la lámina
- Para realizar el extendido se debe ayudar de otro portaobjetos: colocar en contacto uno de los extremos de este segundo portaobjetos con la gota de sangre que se acaba de tomar; dejar extender por capilaridad la sangre a lo largo del borde del portaobjetos, y con una inclinación de 30 a 40 grados realizar el frotis a lo largo de la lámina
- Presionar nuevamente y tomar un microhematocrito. En los casos de confirmación de especie no es necesario
- Limpiar el dedo del paciente
- Dejar secar la muestra de sangre a la temperatura ambiente, sobre una superficie plana y libre de polvo
- Limpiar bien la lámina que utilizó para realizar el extendido, para evitar la transferencia de parásitos de una muestra a otra.
- Fijar con metanol
- Colorear con Field, Giemsa o Wright, teniendo en cuenta que el procedimiento para la coloración es igual que para la gota gruesa, solo que el

tiempo de coloración es aproximadamente el doble (según estandarización de cada laboratorio o puesto de microscopía)

- Observar al microscopio con objetivo de 10X y 40X; buscar los campos donde los glóbulos rojos se encuentren separados. Proceder a observar con objetivo de 100 x las formas parasitarias características de *plasmodium*.

### 2.8.2 Lectura de las muestras, cálculos e interpretación

- Utilizar los campos microscópicos en donde la distribución de los glóbulos rojos sea homogénea y no se encuentren superpuestos, hacia el segundo tercio del extendido. Determinar el número de parásitos por campo y calcular el número de campos necesarios para revisar mínimo 10.000 eritrocitos
- Serían necesarios 33 campos microscópicos si hay 300 eritrocitos por campo
- Determinar el número de parásitos en 10.000 eritrocitos observando 33 campos microscópicos
- Calcular el número de eritrocitos utilizando el hematocrito del paciente. Para un hematocrito de 40% se estima que el paciente tiene 4.000.000 eritrocitos/ml de sangre
  - Recuento en extendido = A x No. de G.R / $\mu$ l
  - A= No. de parásitos en 10.000 G.R
  - No. de G.R / $\mu$ l: Hto x 100.000
  - Recuento en extendido = 
$$\frac{\text{No. de parásitos} \times \text{Hto} \times 100.000}{10.000 \text{ glóbulos rojos}}$$

Simplificando la fórmula

– Recuento = No. de parásitos x Hto x 10

Recuento: No. parásitos/ $\mu$ l de sangre

### 2.9 Informe de resultados

Se procede en forma igual que para el informe de gota gruesa descrita con anterioridad

## Anexo 3

## Pruebas rápidas disponibles en Colombia

Prueba Rápida	Características	Ventajas	Desventajas
OptiMAL	<p>Antígenos: Lactato deshidrogenasa parasitaria (pLDH) específica.</p> <p>Estudio en Tumaco: Sensibilidad general (S): 95% Especificidad general (E): 99% <i>P.vivax</i>: S: 67% E: 99% <i>P.falciparum</i>: S: 95% E: 99%</p>	<p>El estuche individual proporciona todos los elementos para el montaje de la prueba.</p> <p>Poca muestra (punción capilar. OptiMal: 8-12 µl)</p>	<p>Sensibilidad baja para el diagnóstico de <i>P. vivax</i>.</p> <p>La sensibilidad disminuye cuando la parasitemia es baja.</p> <p>Resultado cualitativo.</p> <p>Resultados: 25 minutos.</p> <p>Montaje en varios pasos.</p> <p>No diferencia estadios parasitarios.</p>
Now ICT Malaria Pv/Pf	<p>Antígenos: Proteína II Rica en histidina (HRP-II). Ag PAN malárico (PMA)</p> <p>Estudio en Tumaco: Sensibilidad general (S): 98.4% Especificidad general (E): 98% <i>P. vivax</i>: S: 100% E: 100% <i>P.falciparum</i>: S: 98% E: 100%</p>	<p>Estuche individual.</p> <p>Buena sensibilidad y especificidad tanto general como para especie.</p> <p>Poca muestra (punción Capilar. ICT: 15 µl Resultados: 15 minutos</p> <p>Montaje en dos pasos.</p>	<p>Se presentan Falsos Positivos por alta estabilidad de HRP-II.</p> <p>No permite diagnosticar infección mixta.</p> <p>No permite diferenciar entre <i>P.vivax</i>, <i>P. ovale</i> o <i>P. malariae</i>.</p> <p>La sensibilidad disminuye cuando la parasitemia es baja.</p> <p>Resultado cualitativo. No diferencia estadios parasitarios.</p>
Core Malaria Pan/Pv/Pf	<p>Antígenos: Proteína II Rica en histidina (HRP-II). Enzima lactato deshidrogenasa parasitaria (pLDH) específica. Enzima lactato deshidrogenasa parasitaria (pLDH) común a las cuatro especies.</p> <p>Estudio en Necoclí: Sensibilidad general (S): 92% Especificidad general (E): 99.5% <i>P. vivax</i>: S: 91% E: 99.5% <i>P. falciparum</i>: S: 85.5% E: 100%</p>	<p>Diferencia malaria por: <i>P. falciparum</i>, <i>P. vivax</i>, <i>P. malariae</i>, <i>P. ovale</i> e <i>Infección mixta</i>.</p> <p>Estuche individual.</p> <p>Buena sensibilidad y especificidad tanto general como para especie.</p> <p>Montaje en un paso.</p> <p>Poca muestra (punción Capilar. Core: 3 µl Resultados: 20 minutos</p>	<p>Aún no está disponible en el mercado.</p> <p>La sensibilidad disminuye cuando la parasitemia es baja.</p> <p>Resultado cualitativo.</p> <p>No diferencia estadios parasitarios.</p> <p>No se han realizado estudios completos en campo.</p>

## Anexo 4

### Manejo de complicaciones en malaria grave

Para el manejo de las complicaciones específicas, que se mencionan a continuación, se tomó como referencia el manual de manejo de malaria complicada de la OMS (49)

#### 4.1 Malaria cerebral

- Monitorear y vigilar el nivel de conciencia, utilizando la escala de Glasgow.
- Realizar cambios frecuentes de posición
- Monitorear signos vitales y registro completo de administración y eliminación de líquidos
- Iniciar quinina parenteral según esquema del cuadro
- Administrar fenobarbital sódico: 10 a 15 mg/kg, dosis única. El fenobarbital sistémico en la malaria cerebral se asocia con menos convulsiones, pero posiblemente con más muerte (51). Se necesitan ensayos adicionales con diseño experimental adecuado, con más participantes y con dosis diferentes de fármacos anticonvulsivantes. Como alternativas se tienen la administración lenta intravenosa de diazepam (0.15 mg/kg, máximo 10 mg para adultos (49).

Actualmente, no hay pruebas del beneficio de los esteroides en la malaria cerebral, pero el escaso número de participantes significa que resulta difícil excluir un efecto sobre la mortalidad en cualquier dirección y los datos sobre las complicaciones clínicas son difíciles de evaluar (58)

No se identificaron ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios para apoyar o refutar el uso del manitol o la urea como complementos del tratamiento del paludismo cerebral en la práctica clínica (59). Se recomienda controlar la entrada y salida de líquidos y monitorear la parasitemia, mínimo una vez al día hasta la negativización de la parasitemia asexual, y luego a los días 7, 14, 21 y 28. Idealmente, cada doce horas hasta la negativización de la parasitemia asexual y luego a los días 7, 14, 21 y 28.

#### 4.2 Hipoglicemia

Ésta puede ocurrir en pacientes con malaria complicada, especialmente en niños, pacientes que requieren tratamiento con quinidina y mujeres embaraza-

das. En pacientes conscientes, la hipoglicemia puede presentar síntomas clásicos de ansiedad, dilatación de pupilas, oliguria, taquicardia, etcétera. Este cuadro clínico puede llevar al deterioro de la conciencia, convulsiones generalizadas, *shock* y coma. Debido que esta sintomatología puede ser explicada por la malaria por sí sola, la confirmación paraclínica, especialmente en personas de alto riesgo, es útil para el correcto diagnóstico de la hipoglicemia.

- Administrar bolo i.v. de 50 ml de dextrosa hipertónica a 50%. En niños, administrar la dextrosa hipertónica a 50% en proporción de 1 ml / kg de peso
- Administrar seguidamente, una perfusión intravenosa de suero glucosado a 5 ó 10%
- Monitorear la glicemia para regular el goteo de dextrosa
- No olvidar que la hipoglicemia puede aparecer inclusive después de administrar un bolo intravenoso de suero glucosado a 50%.

### 4.3 Anemia severa

No hay datos suficientes para asegurar que el administrar sangre en forma sistemática a niños clínicamente estables con anemia grave reduce la muerte o resulta en un hematocrito más elevado medido al mes (60), por ende, la recomendación de manejo es basada en consenso de expertos (nivel evidencia 5D).

Para el manejo de esta complicación se recomienda:

Si el hematocrito cae debajo de 20% o la concentración de hemoglobina por debajo de 7 g/dl, suministrar sangre completa o glóbulos rojos empaquetados. La condición clínica del paciente (presencia de shock, falla cardíaca) y la respuesta al oxígeno e infusión de coloides deberán ser las principales guías para orientar el manejo más que el hematocrito solo. Si la función renal del paciente es adecuada, dar una pequeña dosis de furosemida (20mg) durante la transfusión para evitar la sobrecarga circulatoria. Recordar incluir el volumen de sangre o células transfundidas en el cálculo del balance de líquidos.

### 4.4 Edema pulmonar

- Colocar al paciente en posición semisentada y bajando los pies de la cama
- Aumentar el aporte de oxígeno

- Furosemida 40 mg IV; si no responde, aumentar progresivamente hasta un máximo de 200 mgs
- Ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración, medicamentos vasoactivos y monitorización hemodinámica si existe monitorización en cuidados intensivos
- Si la causa del edema pulmonar es por sobrehidratación:
- Disminuir o ajustar el volumen de líquidos intravenosos
- Hemofiltración
- Administrar furosemida: en caso de no respuesta terapéutica al uso de la furosemida, extraer 250 ml de sangre por venodisección (excepto en los pacientes anémicos) y evaluar la posibilidad, según evolución clínica y concentración de oxígeno, ventilación mecánica positiva (nivel evidencia 5D).

#### 4.5 Falla renal

- Excluir la deshidratación (mucosas secas, piel seca, frialdad en las extremidades, hipotensión postural, lento llenado capilar periférico, baja presión venosa yugular, reducción en la eliminación urinaria, concentración sodio urinaria menor de 20 mmol/l)
- Tener precaución en la infusión de líquidos, monitorizando la presión venosa yugular clínicamente.
- Mantener un balance hídrico adecuado
- Diálisis peritoneal o hemodiálisis es indicada si el paciente permanece oligúrico después de una adecuada rehidratación, y los exámenes de función renal como el BUN y la creatinina aumentan en forma progresiva.

En pacientes con falla renal o hepática y en aquellos con intervalo QT prolongado utilizar con precaución la quinina. La dosis se debe reducir a 10 mg/kg cada 24 horas en vez de 10 mg/kg cada ocho horas. Asimismo, la hipoglicemia es una complicación frecuente de la quinina; en casos de malaria complicada y estimaciones de glicemia deben realizarse especialmente si el paciente tiene vomito (61).

#### 4.6 Acidosis metabólica

- Investigar signos de deshidratación y de hipovolemia
- Administrar solución salina a 0,9% o suero glucosado a 5% por perfusión si existe deshidratación

- Vigilar la tensión arterial, el volumen urinario, la hora y la presión venosa central (PVC)
- Aumentar la concentración de oxígeno en el aire inspirado
- Mantener despejadas las vías aéreas
- Ventilación asistida si es necesario
- La brecha aniónica es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con malaria severa, independiente de las concentraciones de lactato y de creatinina. Se recomienda la toma de electrolitos y gases arteriales para el (62) cálculo de la brecha aniónica como indicador pronóstico en pacientes con malaria severa.

#### 4.7 Colapso circulatorio

- Corregir la hipovolemia administrando un sustituto del plasma, sangre fresca o plasma
- Si persiste la hipotensión, administrar dopamina 3 a 15 mcg/kg/min, utilizando una vía central
- Monitoreo cardíaco, PVC y presión arterial pulmonar
- Mantener PVC entre 0 y 5 cm de agua
- Tomar muestra de sangre para realizar hemocultivos seriados para gérmenes aerobios y anaerobios
- Iniciar la administración de penicilina G sódica dos millones IV cada seis horas, más gentamicina 1 m/kg IV o IM cada ocho horas, de acuerdo con los niveles de creatinina
- De acuerdo con los resultados del hemocultivo y antibiograma, administrar el antibiótico específico
- Una vez estabilizado el paciente se debe continuar con la terapia antimalárica.

#### 4.8 Hemoglobinuria malárica

- Suspender la administración de primaquina
- Transfundir sangre fresca para mantener hematocrito arriba del 20%
- Vigilar la función renal y PVC
- Si aún persisten formas asexuadas en gota gruesa, no se debe suspender con cloroquina, amodiaquina o quinina.

#### 4.9 Hemorragias y coagulación intravascular diseminada (CID)

- La aparición de coagulación intravascular diseminada es de difícil comprensión en la infección malárica. Coincide con parasitemia elevada, anemia marcada y descompensación pulmonar. Los primeros signos son la aparición de petequias, principalmente en la conjuntiva, sufusiones hemorrágicas en la piel y, a veces, franca hemorragia (epistaxis, hemorragia gastrointestinal)
- Transfundir lentamente sangre fresca o glóbulos rojos empacados o factores de coagulación o plaquetas, según disponibilidad y necesidad
- Administrar vitamina K, 10 mg IV, si el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo parcial de protrombina (TPP) están prolongados.

## Anexo 5

### Medicamentos antimalaricos y principales efectos adversos

Medicamento	Efectos adversos	Consideraciones generales
Primaquina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Molestias epigástricas y abdominales leves las cuales suelen desaparecer si se ingiere el medicamento con los alimentos</li> <li>Anemia leve, cianosis (metahemoglobinemia) y leucitosis</li> <li>Dosis altas (60 a 240 mg/día) intensifican síntomas abdominales y causan metahemoglobinemia y leucitosis. Asimismo, la metahemoglobinemia puede ser intensa en sujetos con deficiencia congénita de la NADH o deficiencia de la glucosa-6-fostato deshidrogenasa (en estos casos se debe administrar la droga con un esquema diferente, 30 a 45 mg de primaquina base semanal por ocho a quince semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conviene no utilizar por largo tiempo debido a la posibilidad de toxicidad y sensibilización.</li> <li>Está contraindicada en personas con cuadros agudos y de tipo sistémico caracterizado por granulocitopenia</li> <li>No debe administrarse a individuos que reciben otros medicamentos que pueden ser hemolíticos o capaces de deprimir la médula ósea.</li> </ul>
Cloroquina y amodiaquina	<ul style="list-style-type: none"> <li>A dosis parenterales altas y rápidas puede ocasionar hipotensión, vasodilatación, anomalidades de la función miocárdica y electrocardiográfica que pueden llevar al paro cardíaco, frecuentemente a dosis superiores a 5 gr parenterales.</li> <li>Las dosis orales pueden ocasionar alteraciones gastrointestinales, cefalea, alteraciones visuales, urticaria, prurito, manchas en el lecho ungueal y mucosas, disminución del color del cabello. La administración prolongada puede ocasionar cefalea, visión borrosa, diplopia, ensanchamiento del QRS y anomalidades en la onda T. Estas complicaciones desaparecen frecuentemente al interrumpir el medicamento.</li> <li>Dosis mayores a 250 mg al día ocasionan ototoxicidad, retinopatía irreversible y neuropatía periférica</li> <li>Causa hemólisis en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fostato deshidrogenasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debe utilizarse con cautela si el paciente presenta hepatopatía o trastornos gastrointestinales, neurológicos o hematológicos.</li> <li>Si surgen eventos adversos la conducta es interrumpir el medicamento.</li> <li>No administrar en sujetos con porfirias cutáneas o psoriasis</li> <li>En pacientes que reciban durante largo tiempo dosis altas, se recomienda efectuar evolución neurológica y oftalmológica cada seis meses.</li> </ul>
Quinina	<ul style="list-style-type: none"> <li>El uso continuo ocasiona cinchonismo (cefalea, náusea, tinitus, vértigo alteraciones visuales como fotofobia, diplopia, escotomas, midriasis, alteración en la percepción cromática)</li> <li>También, puede ocasionar síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea</li> <li>Hiperinsulinemia e hipoglicemia</li> <li>La administración parenteral rápida ocasiona hipotensión y la sobredosificación arritmias sinusales y paro cardíaco</li> <li>Causa hemólisis en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fostato deshidrogenasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debe administrarse con cautela en pacientes con hipersensibilidad a ella o con arritmias cardíacas</li> <li>Interrumpir inmediatamente en caso de signos de hemólisis</li> <li>No administrar a sujetos con tinitus o neuritis óptica</li> <li>Las soluciones parenterales son irritantes, por ello no debe aplicarse vía subcutánea; las soluciones concentradas pueden causar abscesos si se inyectan vía intramuscular o tromboflebitis por goteo intravenoso</li> <li>La absorción puede ser retardada por antiácidos que contengan aluminio</li> <li>La quinina retrasa la absorción y aumenta las concentraciones de glucósidos cardíacos</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mefloquina, esquizotónica sanguínea contra todas las formas de <i>Plasmodium</i> humano y gametocida contra <i>P. falciparum</i>. Bien tolerada, puede causar náuseas, vómito, mareo, reacciones neuropsiquiátricas autolimitadas; contraindicada en pacientes con historia de epilepsia y primer trimestre de embarazo.</li> </ul>	

Medicamento	Efectos adversos	Consideraciones generales
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artemisinina y sus derivados: esquizotocidas sanguíneos de rápida acción. Acción gametocida contra <i>P. falciparum</i>. Bien tolerado, puede inducir fiebre transitoria en 25% de los pacientes; ocasionalmente, produce bloqueo AV del primer grado; están contraindicados en el primer trimestre del embarazo. Los hechos sugieren que los derivados de la artemisinina son eficaces y seguros para tratar el paludismo no complicado. No hay ningún indicio proveniente de los ensayos aleatorios de que un derivado de la artemisinina sea mejor que los otros. En zonas con resistencia a la mefloquina, el tratamiento de combinación con un derivado de la artemisinina parece mejorar la eliminación sostenida del parásito, comparado con cualquier fármaco solo (a)</li> <li>• Las gametocitocidas, como la primaquina, actúan sobre las formas sexuadas del parásito, contribuyendo así al control de la transmisión de la enfermedad. Puede producir anorexia, náuseas, malestar epigástrico, metahemoglobinemia, si se suministra concomitantemente con sulfas. Puede producir hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa - 6 fosfato - deshidrogenasa. No se debe suministrar a niños de menos de ocho kilos ni a embarazadas. La sulfadoxina – pirimetamina es otro gametocida de acción lenta sobre todas las formas hemáticas asexuadas, ocasionalmente puede producir trombocitopenia y pancitopenia.</li> <li>• No hay evidencia suficiente para determinar el efecto, sobre el fracaso del tratamiento, de los fármacos antipalúdicos envasados en dosis individuales. La presentación en dosis individual, sumada a la capacitación de quien prescribe y la información del paciente, parecen mejorar la adhesión al tratamiento informada por el participante, pero estos datos provienen de ensayos con limitaciones metodológicas (b)(nivel evidencia IA).</li> </ul>	

- a. McIntosh HM, Olliaro P Derivados de la artemisinina para el tratamiento del paludismo no complicado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- b. Orton L, Barnish G Fármacos envasados en dosis individuales para el tratamiento del paludismo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

## Bibliografía

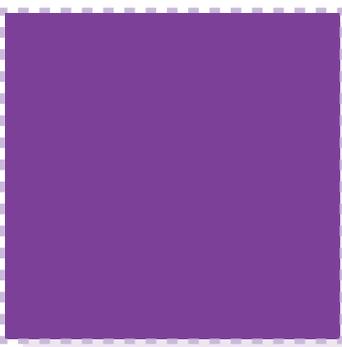
1. WHO (World Health Organization). 2002. *World Health Report*. Geneva: WHO.
2. WHO and Unicef. 2005. *World Malaria Report*. Geneva.
3. OPS. *Informe de la Reunión sobre la iniciativa RBM en la región de la selva tropical de América del Sur*. Lima, Perú, 18-22 de octubre de 1999.
4. Roll Back Malaria Partnership. 2002. *Achieving Impact: Roll Back Malaria in the Next Phase*. Final Report of the External Evaluation of Roll Back Malaria. Geneva
5. Ministerio de Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Sivigila, 2004.
6. ops. *Mapa de malaria según niveles de riesgo*. 2000.
7. Sackett, DL, Haynes, RB, Guyatt, GH, Tugwell, P Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
8. Kreier. JP. *Malaria*. Academic Press. New York, 1980.
9. Botero D. Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. 4ª ed. Bogotá: Fondo editorial CIB.
10. Payne D. *Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level*. *Bulletin of the World Health Organization*, 1988, 66: 621 - 626.
11. World Health Organization. *Severe and complicated malaria*. Second edition. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 84 (Suppl. 2): 23 - 25.
12. Malaria diagnosis: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1988, 66: 575 - 594.
13. Organización Mundial de la Salud. *El uso de pruebas rápidas en el diagnóstico de malaria*. 2004.
14. Craig MH, Sharp B. *Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of Plasmodium falciparum infections*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91: 279 - 282.
15. Palmer Cj, Lindo JF, Klaskala WI, et al. *Evaluation of the optiMal test for rapid diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum Malaria*. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 203 - 6.
16. CRUCIANI M, Et.al. Systematic review of the accuracy of the Parasight™ F test in the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria. *Med Sci Monit*, 2004; 10 (7): MT81-88.
17. Moody, A. *Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites*. *Clinical Microbiology Reviews*, January 2002, 15, (1): 66 - 78
18. Quiñónez J, Lacharme L, Blair S. *Comparación de la prueba Parasight F con el método convencional de gota gruesa en el diagnóstico de Plasmodium falciparum en Zaragoza, Antioquia*. 1996. *Colombia Médica*.1997; 28: 109 - 12.

19. Mendoza N, Montoya R, García M, Padilla, C, Bruzon L, Mendoza E, Porras A, *Evaluación de campo de una prueba rápida para el diagnóstico de malaria*. Biomedica. Diciembre 2001, 21 (4).
20. Kawamoto F. *Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy with light microscope and interference filters*. Lancet, 1991, 337: 200 – 202.
21. Baird JK, et al. *Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy of QBC capillary tubes*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1992, 86:3–5.
22. Snounou G, et al. *Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections*. Molecular and Biochemical Parasitology, 1993, 58:283–292.
23. Berry, A. et al. *Contribution of PCR-based methods to diagnosis and management of imported malaria*. Med Trop (Mars). 2005; 65 (2): 176-83
24. Segura O. *Terapia farmacológica antipalúdica en Colombia recomendaciones de consenso*. Reunión sobre política de antimaláricos en Colombia 28–30 de septiembre de 2004. Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. Dirección General de Salud Pública. Grupo de Promoción y Prevención.
25. González IJ, Padilla JC, Giraldo LE, Saravia NG. *Eficacia de amodiaquina y sulfadoxina/pirimetamina en el tratamiento de malaria no complicada por Plasmodium falciparum en Nariño, Colombia, 1999-2002*. Biomédica 2003; 23: 38-46.
26. Castillo CM, Osorio LE, Palma GI. *Assessment of therapeutic response of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum to chloroquine in a malaria transmission free area in Colombia*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2002; 97 (4): 559-562.
27. Soto J, Toledo J, Gutiérrez P, Luz M, Llinás M, Cedeño N, et al. *Plasmodium vivax clinically resistant to chloroquine in Colombia*. Am J Trop Med Hyg 2001; 65 (2): 90-93.
28. *Health information for international travel, 1996-97*. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases, Division of Quarantine, 1997.
29. [www.rollbackmalaria.org](http://www.rollbackmalaria.org)
30. Olliaro P, Mussano P. *Amodiaquina para el tratamiento del paludismo* (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
31. Blair S, López ML, Piñeros JG, Álvarez T, Tobón A, Carmona J. *Eficacia terapéutica de tres esquemas de tratamiento de malaria no complicada por plasmodium falciparum, Antioquia, Colombia, 2002*. Biomédica 2003; 23: 318-327.

32. González IJ, Padilla JC, Giraldo LE, Saravia NG. *Eficacia de amodiaquina y sulfadoxina/pirimetamina en el tratamiento de malaria no complicada por Plasmodium falciparum en Nariño, Colombia, 1999-2002*. Biomédica 2003; 23: 38-46.
33. Blair S, Lacharme L, Carmona J, Tobón A. *Resistencia de Plasmodium falciparum a tres fármacos antimaláricos en Turbo (Antioquia, Colombia), 1988*. Rev Panam Salud Pública, 2001; 9 (1): 23-29.
34. Espinal CA, Cortés GT, Guerra P, Arias A. *Sensitivity of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs in Colombia*. Am J Trop Med Hyg, 1985; 34 (4): 675-680.
35. Osei-Akoto A, Orton L, Owusu-Ofori SPO. *Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD004529.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD004529.pub2
36. McIntosh HM *Cloroquina o amodiaquina combinada con sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento del paludismo no complicado* (revisión Cochrane traducida), en la Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
37. Bukirwa H, Garner P, Critchley J. *Clorproguanil-dapsona para el tratamiento del paludismo no complicado* (revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
38. Piñeros JG. *Malaria grave en un hospital de segundo nivel del Pacífico colombiano, 2001*. IQEN, 2001; 6 (24): 361-366.
39. González L, Guzmán M, Carmona J, Lopera T, Blair S. *Características clínico-epidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por malaria en Medellín, Colombia*. Acta Med Col 2000, 25: 163-169.
40. Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N. *Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis*. Lancet. 2004 Jan 3; 363 (9402): 9-17.
41. Omari AAA, Preston C, Garner P. *Artemeter más lumefantrina para el tratamiento del paludismo por P. falciparum no complicado* (revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
42. World Health Organization. *Management of severe malaria. A practical handbook 2002*. [http://www.who.int/malaria/docs/hbsm\\_toc.htm](http://www.who.int/malaria/docs/hbsm_toc.htm)
43. Lesi A, Meremikwu M. *Régimen de quinina de dosis inicial alta para el tratamiento del paludismo grave* (Revisión Cochrane traducida). en la biblioteca Cochrane Plus,

- 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
44. Omari A , Garner P. Malaria: severe, life threatening. Clin Evid 2005; 14: 1–3.
45. Stepniewska K, Day N, Babiker A, Lalloo D, Warrell D, Olliaro P, White N. *A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2001; 95 (6): 637-650.
46. McIntosh HM, Olliaro P. *Derivados de la artemisina para tratar la malaria severa* (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
47. Pasvol G, Newton CRJC, Winstanley PA, et al. *Quinine treatment of severe falciparum malaria in African children: a randomized comparison of three regimens*. Am J Trop Med Hyg 1991; 45: 702–713.
48. Newton PN, Angus BJ, Chierakul W , et al. *Randomized comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe falciparum malaria*. Clin Infect Dis 2003; 37: 7–16.
49. Roll Back Malaria/World Health Organization, Geneva 2001, The use of antimalarial drug, WHO/CDS/RBM/2001.33.
50. Mathur A, Duke T, Kukuruzovic R, South M *Soluciones salinas hipotónicas contra isotónicas para los líquidos intravenosos en el tratamiento de las infecciones agudas* (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
51. Meremikwu M, Logan K, Garner P. *Medidas antipiréticas para tratar la fiebre en el paludismo* (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
52. Orton L, Garner P. *Fármacos para el tratamiento del paludismo no complicado en mujeres embarazadas* (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
53. Garner P, Gülmezoglu AM. *Fármacos para la prevención de enfermedades palúdicas en embarazadas y muerte neonatal* (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca

- Cochrane Plus 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
54. Bloland P. *Drug resistance in malaria 2001*. World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. <http://www.who.int/emc>
  55. Yeung S, White NJ. *How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence*. Trop Med Int Health. 2005 Feb; 10 (2): 121-38. Review.
  56. World Health Organization. *Assessment of Therapeutic Efficacy of Antimalarial Drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission*. Geneva, 1996.
  57. A. Bosman, C. Delacollette, P. Olumese, R. G. Ridley, A. Rietveld, R. Shretta, A. Teklehaimanot. *The Use of Antimalarial Drugs World Health Organization*, Geneva WHO, 2001 <http://www.rbm.who.in>
  58. Prasad K, Garner P. *Esteroides para el tratamiento del paludismo cerebral* (revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
  59. Okoromah CAN, Afolabi BB *Manitol y otros diuréticos osmóticos como complementos para el tratamiento del paludismo cerebral* (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
  60. Meremikwu M, Smith HJ. *Transfusión de sangre para el tratamiento de la anemia palúdica* (Revisión Cochrane traducida), en la biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
  61. Padmaja UK, Adhikari P, Periera P. *Experience with quinine in falciparum malaria*. Indian J Med Sci. 1999 Apr; 53 (4): 153-7.
  62. Dondorp AM, Chau TT, Phu NH, Mai NT, Loc PP, Chuong LV, Sinh DX, Taylor A, Hien TT, White NJ, Day NP. *Unidentified acids of strong prognostic significance in severe malaria*. Crit Care Med.





## Guía 20

# Guía de atención del dengue

Carlos Álvarez  
Revisor

Fabio Rivas  
Revisor

Manuel Vargas  
Revisor

Lady Rodríguez  
Relatora

Carlos Agudelo Calderón  
Director del Proyecto

Rodrigo Pardo  
Coordinador

Hernando Gaitán  
Coordinador

Pío Iván Gómez  
Coordinador

Análida Pinilla Roa  
Coordinadora

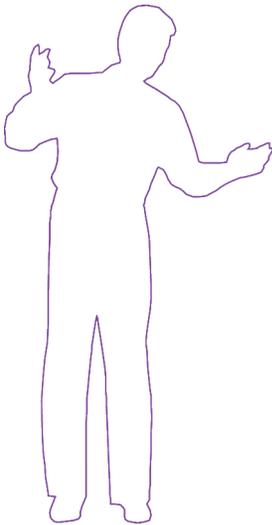
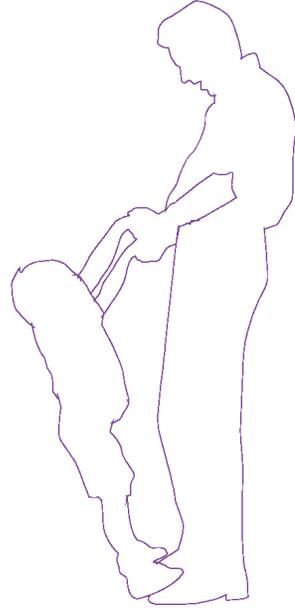
Juan Carlos Bustos  
Coordinador

Claudia Liliana Sánchez  
Asistente de Investigación

Francy Pineda  
Asistente de Investigación

## Lista de participantes en la socialización

INSTITUCION	NOMBRE
Ministerio de la Protección Social	Martha Velandia
Ministerio de la Protección Social	Julio Padilla
Ministerio de la Protección Social	Jesús Chacón
Instituto Nacional de Salud	Néstor Vera
Instituto Nacional de Salud	Édgar Parra
Secretaría Distrital de Salud	Lilia López Rojas
Saludcoop EPS	Gloria Osorio Carmona
Universidad El Bosque	Jaime Castellanos
Universidad Javeriana	Gina Garzón
Universidad Nacional	Análida Pinilla
Universidad Nacional	Lady Rodríguez
Universidad Nacional	Rosa Prieto
Universidad Nacional	Esperanza Muñoz
Universidad Nacional	Manuel Vargas
Universidad Nacional	Fabio Rivas



# Contenido

	Página
1. Introducción.....	139
2. Metodología.....	139
3. Justificación.....	140
4. Epidemiología.....	142
5. Objetivo.....	145
6. Definición y aspectos conceptuales.....	145
6.1 El agente.....	145
6.2 El vector.....	145
6.3 La enfermedad.....	145
6.3.1 Fiebre dengue o dengue clásico.....	146
6.3.2 Dengue hemorrágico y síndrome de choque por virus dengue.....	146
6.4 Respuesta inmune.....	147
7. Población objeto.....	147
8. Factores de riesgo.....	147
9. Factores protectores.....	148
10. Diagnóstico del dengue clásico, dengue hemorrágico y choque por dengue.....	148
10.1 Criterios diagnósticos y clasificación clínica.....	148
10.1.1 Criterios epidemiológicos.....	148
10.1.2 Clínicos.....	150
10.1.3 Síndrome de choque por virus dengue.....	151
10.2 Diagnóstico por laboratorio clínico.....	151
10.2.1 Fiebre dengue (dengue clásico).....	151
10.2.2 Dengue hemorrágico/Síndrome de choque.....	151
10.3 Ayudas de laboratorio.....	152

	Páginas
10.3.1 En todos los casos .....	152
10.3.2 Dependiendo de la evolución clínica .....	152
10.4 Laboratorio especializado .....	152
10.5 Diagnóstico diferencial .....	153
<b>11. Manejo en niños .....</b>	<b>153</b>
11.1 Fase febril .....	153
11.2 Fase afebril .....	154
<b>12. Manejo en adultos .....</b>	<b>154</b>
12.1 Evaluación inicial del paciente con sospecha de dengue .....	155
12.2 Dengue no complicado .....	156
12.3 Manejo del dengue no complicado .....	157
12.3.1 Manejo del paciente con dengue complicado .....	157
12.4 Criterios de traslado a UCI .....	160
12.5 Criterios de hospitalización .....	162
12.6 Recomendaciones para dar de alta a los pacientes .....	163
<b>13. Características de la atención .....</b>	<b>163</b>
13.1 Primer nivel de atención .....	163
13.2.1 Manejo del caso sospechoso o probable de dengue hemorrágico .....	164
<b>14. Actividades de Vigilancia .....</b>	<b>163</b>
14.1 Objetivos .....	165
14.2. Criterios operativos .....	165
<b>Anexos .....</b>	<b>166</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>171</b>
<b>Tablas y Gráficos</b>	
<b>Tabla 1. Grados de recomendación y niveles de evidencia .....</b>	<b>141</b>
<b>Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las manifestaciones .....</b>	<b>150</b>
<b>Tabla 3. Manejo del paciente con deshidratación en dengue .....</b>	<b>159</b>
<b>Tabla 4. Manejo del paciente con dengue hemorrágico .....</b>	<b>160</b>
<b>Gráfico 1. Incidencia dengue clásico en Colombia 1990 - 2005 .....</b>	<b>143</b>
<b>Gráfico 2. Incidencia dengue hemorrágico en Colombia 1990 - 2005 .</b>	<b>144</b>
<b>Gráfico 3. Evaluación del paciente con dengue .....</b>	<b>155</b>

## 1. Introducción

Esta Guía de práctica clínica ha sido diseñada con el objeto de proporcionar a las diversas instituciones y trabajadores del área de la salud de diferentes niveles de atención herramientas para el diagnóstico, tratamiento, vigilancia y control de la infección por dengue. Incluye la evaluación de los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad, así como las estrategias de prevención y control.

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Estas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica, como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

## 2. Metodología

En la estrategia de revisión de la literatura y recopilación de la evidencia clínica disponible en fuentes de información primaria se procedió a utilizar MEDLINE a través del servicio gratuito Pubmed. Como estrategia de búsqueda se usó como palabra clave el término MeSH: "dengue", sin limitantes de tiempo, idioma, ni edad. En total se obtuvieron 3.242 referencias. Al restringir la búsqueda al diagnóstico ("*Dengue/diagnosis*"[MeSH]) se encontraron 834 referencias. En el nivel de terapéutica ("*Dengue/drug therapy*"[MeSH] OR "*Dengue/therapy*"[MeSH]) 692 referencias. En la parte de prevención y control ("*Dengue/prevention and control*"[MeSH]) se detectaron 523 referencias. Asimismo, se procedió a limitar aún más la búsqueda, incluyendo los tipos de estudio que brindan mejor evidencia científica en la actualidad, como los son experimentos clínicos controlados y meta-análisis ("*randomized controlled trial*", "*meta-analysis*"). Iguales restricciones se aplicaron para encon-

trar guías de práctica clínica ("*practice guideline*"). Los resultados se muestran en la Tabla 1 (fecha de búsqueda marzo de 2006).

Para incluir datos de países latinoamericanos, se procedió a efectuar una nueva búsqueda con los mismos parámetros en LILACS, base de datos cooperativa del sistema BIREME ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) que comprende la literatura relativa a ciencias de la salud publicada en los países de Latinoamérica y el Caribe, desde 1982. Los resultados se anotan en la Tabla 2 (fecha de búsqueda marzo de 2006).

Como fuentes de información primaria adicionales se recurrió a los datos de vigilancia rutinaria aportados por el Instituto Nacional de Salud (INS) a través del Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN) disponible en la página web del INS ([www.ins.gov.co](http://www.ins.gov.co)). De igual modo, se consultaron datos de revistas locales no indexadas, comunicaciones del Ministerio de la Protección Social y libros de texto actualizados descritos en la bibliografía.

Como fuentes de información secundarias se acudió a la colaboración Cochrane, analizando las distintas bases de datos de The Cochrane Library Plus en español (Issue I, 2006). En el Anexo I se resume la estrategia de búsqueda en fuentes de información primaria.

La evidencia recopilada fue clasificada de acuerdo con las siguientes tablas, derivadas de las tablas usadas por la Red Escocesa Intercolegiada de Guías - SIGN, la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos - IDSA - USPHS13, y la adaptación española de Jovell (Tabla 1).

A lo largo del documento se citará la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y, luego, el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia I: (AI).

### 3. Jutificacón

El dengue es la enfermedad viral transmitida por el vector más importante en el mundo (*Aedes aegypti*) en términos de morbilidad y mortalidad (2,3). Según datos de la OMS, alrededor de 2.500 millones de personas viven en áreas en riesgo de infección y cien países reportan casos anualmente. Se calcula que 40% de la población mundial habita en dichas áreas (4). Por otra parte, se estima en doce mil el número de muertes que este agente

**Tabla 1**  
**Grados de recomendación y niveles de evidencia**

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados <sup>1</sup> (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/ECA individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte/casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos

\* ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

ocasiona cada año (5). Por su frecuencia e impacto en salud pública, el dengue requiere ser incluido en los sistemas de vigilancia de los países para su prevención y control.

En Colombia, el dengue es una enfermedad endémica, con brotes epidémicos cíclicos en casi todos los asentamientos humanos ubicados por debajo de los 1.800 m.s.n.m (equivale a 900.000 km de los 1.138.000 km de extensión del país). El *Aedes aegypti* es el principal transmisor del dengue en Colombia, y se encuentra distribuido en casi 80% del territorio situado entre (0) 1.000 y 2.200 m.s.n.m. En 1998, se notificó por primera vez la presencia de *Aedes albopictus* (SACAR) en Leticia (Amazonas), Buenaventura (Valle), el cual se considera un eficiente vector urbano y selvático de dengue, fiebre amarilla y encefalitis equina venezolana (EEV), más eficiente aún que el *Aedes aegypti* (6).

En los últimos años, dadas las fallas evidentes en los sistemas de control del vector y los de vigilancia y control de la enfermedad en las zonas endemoepidémicas en el mundo, se ha entrado a reconsiderar las estrategias. En consecuencia, se tiende a dirigir los esfuerzos hacia la prevención y el control de epidemias de dengue, sobre todo, su detección temprana y, de otra parte, adelantar el tratamiento apropiado de los afectados por formas severas de la enfermedad con el fin de reducir el riesgo de complicaciones y muerte de los individuos afectados, mediante un mejor manejo.

Recientemente la OMS, a través de su oficina regional, OPS, en conjunto con los centros para la prevención y control de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) han propuesto una estrategia para la prevención y el control de epidemias de dengue clásico y hemorrágico basada en cinco componentes (7):

1. Vigilancia activa basada en el laboratorio
2. Preparación y respuesta de emergencia para el control del mosquito
3. Hospitalización y tratamiento de emergencia de los pacientes con fiebre hemorrágica dengue
4. Educación de la comunidad médica acerca del diagnóstico y manejo de la fiebre hemorrágica dengue
5. Control integrado de *Aedes aegypti* basado en la comunidad.

Colombia ha venido mejorando la capacidad de los laboratorios de salud pública en todo el territorio, algunas áreas geográficas tradicionalmente endémicas han fortalecido sus programas de control de vectores mediante la motivación, el apoyo y el esfuerzo de la comunidad (dejando las actividades de fumigación como último recurso ante incrementos súbitos de las poblaciones de vectores o la ocurrencia de epidemias), y la actualización y reentrenamiento del personal de la salud con el objetivo de estandarizar los protocolos de manejo. Algunos de estos esfuerzos, muchas veces aislados, han dado buenos resultados al menos reduciendo la frecuencia de epidemias, tanto de la forma clásica de la infección como de las formas más severas.

## 4. Epidemiología

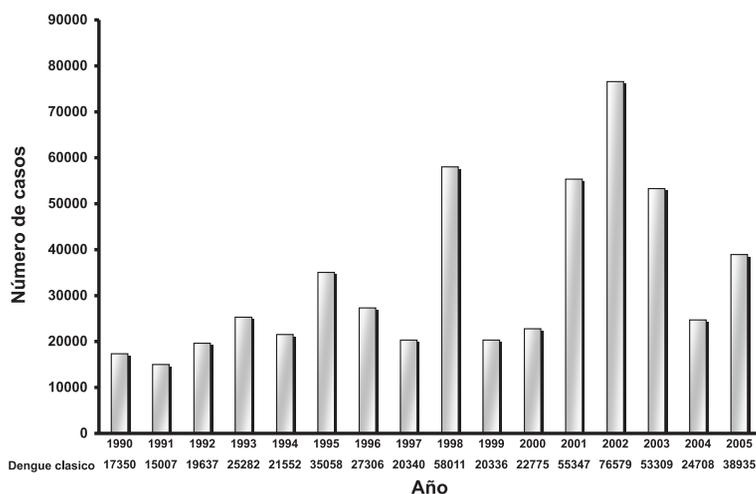
En Colombia, la tasa de incidencia de dengue clásico, desde 1978 ha sido fluctuante con tendencia al incremento (Gráfico 1). En 1990, se registraron 17.350 casos; 1998 fue un año epidémico al notificarse 58.011 casos; en 2002 se conoció el mayor número de casos de dengue clásico de la última década (76.579) (8), esta cifra descendió a 24.078 casos en 2004, pero que ascendió a 38.935 casos en 2005 (9) (Gráfico 2).

Con respecto al dengue hemorrágico (DH), desde la aparición del primer caso en diciembre de 1989, en Puerto Berrio (Antioquia), se ha observado en el país una tendencia al rápido incremento en el número de casos, pasan-

do de 1,4 casos por 100.000 habitantes en 1994 a 5.17 casos por 100.000 habitantes en 1998. Por otra parte, en 2001 se registró el mayor número de casos de dengue hemorrágico (6.563) (Gráfico 3).

En relación con la mortalidad, es notable el aumento que ha tenido, pasando de 0,01 defunciones por 100.000 habitantes en 1995 a 0,07 defunciones por 100.000 habitantes en 2002 (Gráfico 4). Al revisar la estadística del sistema SIVIGILA de los últimos años (2001 - 2004), se encuentran menos casos que los informados en las estadísticas vitales que publica el DANE (por ejemplo, en el año 2.000 cerca de 19 casos en SIVIGILA vs 96 en el DANE) (11, 12).

**Gráfico 1**  
**Incidencia dengue clásico en Colombia (8, 9)**  
**1990 - 2005**



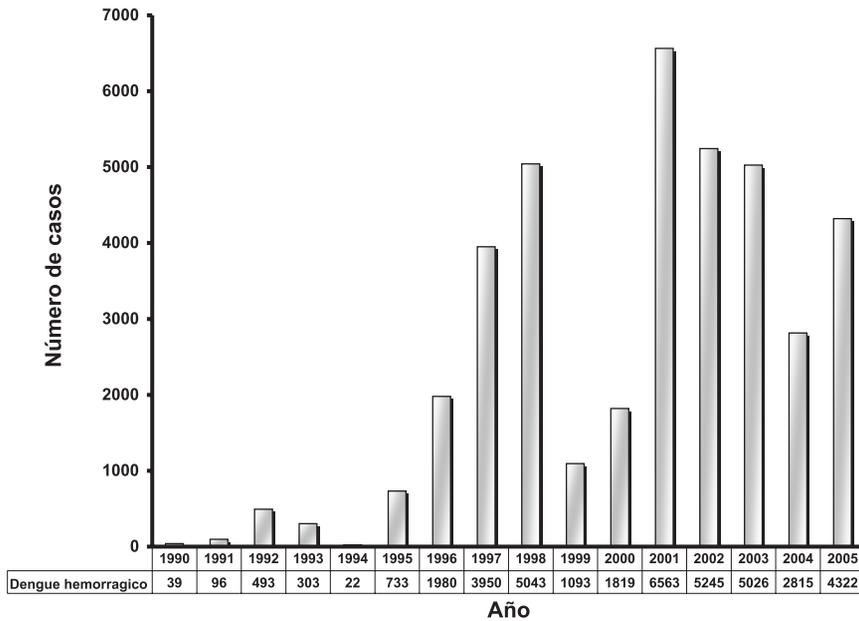
Adaptado de (8). Departamento Nacional de Planeación. Hacia una Colombia equitativa e incluyente. Informe de Colombia sobre los Objetivos del Milenio 2005. Fuente: Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Morbilidad dengue 1990-2001 (9). Ministerio de la Protección Social. Dirección General de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. Informe de enfermedades transmitidas por vectores (ETV), 2004. 2005: 10 (3): (33-44).

Lo que muestran las labores de vigilancia de la enfermedad en el país es una tendencia al incremento en la notificación de las formas severas de la infección con virus dengue desde la ocurrencia del primer caso de fiebre hemorrágica a finales de 1989. Si bien hay algunas variaciones año tras año, las áreas geográficas más afectadas por la enfermedad en el país tienden a ser

las mismas: departamentos de Santander y Norte de Santander, Valle del Cauca, Antioquia, Tolima, Huila, Casanare y Cundinamarca son los que más casos reportan y muestran las mayores tasas de incidencia anuales (entre ellos se distribuye más de 60% de los casos notificados anualmente en lo que ha transcurrido del presente siglo) (10, 11).

En el seguimiento realizado por el sistema SIVILA en el año 2004, se encontraron diferencias significativas en la incidencia de dengue ( $p < 0,05$ ) en menores de cinco años y mayores de quince, tanto para dengue clásico como hemorrágico. Según esto, es mayor la proporción de casos de dengue hemorrágico en menores de cinco años (Gráficos II, I2).

**Gráfico 2**  
**Incidencia dengue hemorrágico en Colombia (14,15)**  
**1990 - 2005**



Adaptado de (8) Departamento Nacional de Planeación. Hacia una Colombia equitativa e incluyente. Informe de Colombia sobre los Objetivos del Milenio 2005. Fuente: Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Morbilidad dengue 1990-2001 (9). Ministerio de la Protección Social, Dirección General de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. Informe de enfermedades transmitidas por vectores (ETV), 2004 - 2005 10 (3): 33-44.

## 5. Objetivo

Establecer los criterios clínicos y de laboratorio útiles para el diagnóstico y de manejo de los casos de dengue clásico y dengue hemorrágico en todo el territorio nacional, con el propósito de brindar una mejor atención a las personas afectadas y, de esta manera, reducir el riesgo de muerte o la ocurrencia de complicaciones.

## 6. Definición y aspectos conceptuales

### 6.1. El agente

El virus dengue pertenece a la familia flaviviridae, género flavivirus. Este género está compuesto por 73 virus de los cuales unas cuarenta especies se asocian con enfermedad en humanos. Existen 22 especies de flavivirus transmitidos al hombre por mosquitos y 13 por garrapatas; por lo cual, son denominadas enfermedades transmitidas por vector. El virión es un agente cubierto de 40 a 50 nm de diámetro, con genoma de tipo ARN de cadena simple y polaridad positiva.

El agente infeccioso es un arbovirus, esto es, un virus transmitido a las personas a través de la picadura de artrópodos hembras (mosquitos o zancudos). Este virus posee cuatro serotipos.

### 6.2. El vector

Es la hembra de *Aedes aegypti*, un insecto conocido popularmente como zancudo saraviado, zancudo patas blancas o zancudo patiblanco. Tiene distribución mundial en áreas tropicales y subtropicales, es altamente susceptible al virus dengue, se alimenta preferentemente a partir de los seres humanos, puede picar a varias personas durante un mismo período de alimentación y tiene hábito diurno de picadura.

### 6.3 La enfermedad

El dengue es una enfermedad febril aguda ocasionada por cualquiera de cuatro serotipos de virus que no desencadenan inmunidad cruzada, lo cual significa que una persona puede infectarse y enfermar hasta cuatro veces. Su período de incubación gira alrededor de los siete días. En el hemisferio occidental han ocurrido epidemias periódicamente a lo largo de los últimos

200 años, pero en los últimos 20 su frecuencia ha aumentado y han surgido, como problema de salud pública, las formas más severas de presentación del cuadro clínico. La infección que causa el virus resulta en un amplio espectro de presentaciones clínicas, que van desde formas asintomáticas y subclínicas hasta cuadros supremamente agresivos con compromiso vascular y de los mecanismos de coagulación (13). Los principales cuadros son los siguientes:

### **6.3.1 Fiebre dengue o dengue clásico**

Se caracteriza por un comienzo repentino con fiebre alta y compromiso del estado general. La fiebre suele estar acompañada de cefalea frontal intensa, mialgias, artralgias, dolor retro-orbitario, anorexia, náusea, vómito y erupción. Los síntomas tienden a ser más leves en los niños que en los adultos y puede confundirse clínicamente con influenza, sarampión o rubeola. La fase aguda, aproximadamente una semana, se sigue de una convalecencia entre una y dos semanas con gran debilidad, malestar y anorexia (14).

En algunos casos surgen manifestaciones hemorrágicas de poca intensidad como petequias, epistaxis, gingivorragia o metrorragia y trombocitopenia, y que en nuestro medio se ha denominado dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas.

### **6.3.2 Dengue hemorrágico y síndrome de choque por virus dengue**

Implica la alteración en la permeabilidad capilar y de la hemostasis. Generalmente, está caracterizado por un cuadro clínico de fiebre de entre dos y siete días acompañada de los síntomas del dengue clásico que, hacia su cuarto o quinto día de evolución, muestra manifestaciones de incremento de la permeabilidad capilar y trastornos de la coagulación que generan problemas hemodinámicos. Usualmente, luego de la defervescencia, la persona afectada muestra intranquilidad o letargo con señales de falla circulatoria. Estas son de intensidad variable y pueden ser mortales al complicarse con acidosis, coagulopatía o ambas. Los pacientes desarrollan trombocitopenia y hemoconcentración. Muy rápido pueden evolucionar a un estado de choque que, de no corregirse inmediatamente, se profundiza y puede llevar a la muerte. Si bien no son constantes, algunos de los signos de alerta temprana de choque son la piel fría y húmeda, la estrechez de la presión de pulso (tensión diferencial) o el pulso débil y rápido. La letalidad de este cuadro

puede alcanzar 40% (15). El choque se presenta por lo general en la fase de la enfermedad en que ya no hay virus en sangre, por cuanto se trata fundamentalmente de una respuesta inmunitaria, conocida como reacción tipo 2, la cual requiere de la formación de complejos inmunes.

Una manifestación inusual de la infección por virus dengue es el compromiso del sistema nervioso central el cual, para Gubler y colaboradores, puede ocurrir tanto en el dengue clásico como en el hemorrágico (16, 17, 18).

#### 6.4. Respuesta inmune

La inmunoglobulina M (IgM) es el primer marcador de respuesta inmunitaria en aparecer con títulos bajos en la primera semana de la enfermedad. Hacia el quinto día, 80% de los casos presentan IgM y hacia los días 6 a 10, 93 a 99% de los casos tienen IgM específica detectable (19).

La IgM puede persistir hasta por tres meses después del cuadro agudo. La inmunoglobulina específica de tipo IgG aparece en títulos bajos hacia el final de la primera semana y se incrementa lentamente. En cambio, durante el curso de las infecciones secundarias (una nueva infección con otro serotipo del virus), los anticuerpos específicos de tipo IgG se incrementan rápidamente (desde la primera semana) y pueden dar reacciones serológicas cruzadas con otros miembros virales de la familia *flaviviridae*.

### 7. Población objeto

Todo paciente con diagnóstico o sospecha de dengue clásico, hemorrágico o síndrome de choque que habite el territorio colombiano.

### 8. Factores de riesgo

Desde luego, el principal factor de riesgo es habitar o visitar una región del país, fundamentalmente área urbana, por debajo de los 1.800 m.s.n.m. con presencia del vector y circulación de cualquiera o varios de los serotipos del virus dengue. En aquellas localidades donde circula endémicamente el virus y tradicionalmente se han detectado casos tanto de la forma clásica como de los cuadros severos, las poblaciones con mayor riesgo son aquellas ubicadas en áreas con problemas de suministro de agua potable en forma permanente, lo cual obliga a los habitantes a almacenarla en condiciones que favorecen la multiplicación del mosquito (20) (B, 2)

## 9. Factores protectores

La educación y la participación activa de las comunidades, el mejoramiento en la cobertura de agua potable en cantidades suficientes y los adecuados sistemas de drenaje son medidas fundamentales hacia el control de criaderos de vectores pues se reduce la necesidad de almacenar agua en diferentes recipientes no protegidos (21) (B, 1).

Estrategias como el llamado “control social del dengue” puestas en marcha por algunas localidades colombianas, complementan el mejoramiento del suministro de agua y han resultado el factor protector más poderoso en enfermedades transmitidas por vectores (ETV) (22) (C, 3)

La educación y la información con respecto a la protección ante el dengue tienen como objetivo lograr que la población adopte hábitos y prácticas que reduzcan la tasa de infestación de mosquitos (23, 24). Otros factores incluyen la adopción de conductas de autocuidado, como el uso de toldillos y repelentes, la instalación de anjeos en puertas y ventanas y el uso cotidiano de toldillos (25) (B, 2).

## 10. Diagnóstico del dengue clásico, dengue hemorrágico y choque por dengue

### 10.1 Criterios diagnósticos y clasificación clínica

#### 10.1.1 Criterios epidemiológicos

Antecedentes de exposición al vector en las dos últimas semanas en áreas endémicas o con riesgo de la enfermedad, donde, si es posible, se haya confirmado por laboratorio (sea serológicamente o por aislamiento de virus) la ocurrencia de casos de infección por virus dengue.

#### 10.1.2 Clínicos

##### 10.1.2.1 Fiebre dengue o dengue clásico.

##### Caso probable

Para establecer presuntivamente el diagnóstico de dengue, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (26), el paciente debe presentar:

- Fiebre de dos a siete días de evolución y dos o más de las siguientes manifestaciones:
  - Cefalea
  - Dolor retro-ocular
  - Mialgias
  - Artralgias
  - Erupción cutánea
  - Manifestaciones hemorrágicas leves o moderadas pero sin compromiso hemodinámico
  - Leucopenia (menos de 4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>)
  - Plaquetas menos de 180.000 (B, I).

Al evaluar esta definición de caso en 190 pacientes con síndrome febril se encontró una sensibilidad de 99%; especificidad de 1%; valor predictivo positivo de 53% y valor predictivo negativo de 50%. La aplicación de definiciones más exigentes, reuniendo un mayor número de manifestaciones clínicas, aumentó progresivamente su especificidad y valor predictivo positivo. La sensibilidad y especificidad de una definición exclusivamente clínica, con dos o más síntomas sin tener en cuenta el dato de la leucopenia, fueron similares a las obtenidas cuando se adicionó este parámetro de laboratorio (S 98%, E 2%, VPP 53%, VPN 50%) (27).

Al evaluar síntoma por síntoma, la cefalea, mialgias y artralgias son manifestaciones muy frecuentes en el dengue, presentando una baja especificidad (< 20%). El exantema y las manifestaciones hemorrágicas presentan menor sensibilidad con mayor especificidad (Tabla 2).

### Caso confirmado

Confirmado por laboratorio: un caso probable con hallazgos de laboratorio diagnósticos.

Confirmado epidemiológicamente: un caso probable que ocurre en la misma ubicación y tiempo que un caso confirmado por laboratorio (*Grado de recomendación B, nivel de evidencia 2*)

**Tabla 2**  
**Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las manifestaciones que conforman la definición de caso de dengue de la OMS en una cohorte de adultos 42**

Manifestación	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Cefalea	96,04	5,62	53,59	55,56
Mialgias	94,06	11,24	54,60	62,5
Artralgias	85,15	19,10	54,43	53,13
Dolor retro - ocular	71,29	35,96	55,81	52,46
Exantema	47,52	80,90	73,85	57,6
Manifestación hemorrágica *	52,47	62,92	61,63	53,38
Prueba de torniquete positiva**	44,00	69,70	61,97	52,54
Hemorragia espontánea	14,85	91,01	65,22	48,50
Leucopenia***	88,12	47,19	65,44	77,78

\* Incluye hemorragias espontáneas o, al menos, una prueba de torniquete positiva.

\*\* Se consideró positiva cuando se observaron más de 20 petequias en una pulgada cuadrada, luego de mantener un torniquete en la media de la presión arterial durante cinco minutos (OMS).

\*\*\* Recuento de leucocitos menor de 5.000/mm<sup>3</sup>.

### 10.1.2.2 Dengue hemorrágico Síndrome de choque

#### Caso probable dengue hemorrágico

Enfermedad febril de dos a siete días con dos o más de las siguientes manifestaciones: (cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia).

Lo anterior con una o varias de las siguientes manifestaciones:

#### Caso confirmado

Igual que para la FD (28)

- Prueba del torniquete positiva
- Petequias o equimosis
- Hemorragias de las mucosas, del aparato digestivo, sitios de inyección u otros sitios
- Hematemesis o melenas y trombocitopenia (menor 100.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>) e indicio de extravasación de plasma debido a aumento de la permeabilidad vascular con una o varias de las manifestaciones:

- Aumento de más de 20% del hematocrito para la edad y el sexo
- Disminución de 20% del hematocrito después del tratamiento de reposición
- Signos de extravasación de plasma (derrame pleural, ascitis o hipoproteinemia)

### 10.1.3 Síndrome de choque por virus dengue

#### Caso probable:

Paciente con sospecha de DH que presente:

- Pulso rápido y débil
- Tensión diferencial (tensión sistólica menos diastólica) disminuida a menos de 20 mm de mercurio o bien hipotensión (en menores de cinco años tensión sistólica con menos de 80 mm de mercurio y en mayores de cinco años con menos de 90 mm de mercurio)
- Piel fría, húmeda y alteración del estado mental.

## 10.2 Diagnóstico por laboratorio clínico

### 10.2.1 Fiebre dengue (dengue clásico)

Se observa principalmente leucopenia o leucocitosis y trombocitopenia.

### 10.2.2 Dengue hemorrágico/Síndrome de choque

Se observa principalmente:

- Trombocitopenia (menos de  $100.000/\text{mm}^3$ )
- Extravasación de plasma manifiesta por cualquiera de los siguientes signos:
  - Hematocrito inicial situado 20% o más por encima del correspondiente a esa edad, sexo y población
  - Descenso mayor de 20% del hematocrito después del tratamiento o signos habitualmente asociados con la extravasación de plasma, como derrame pleural u otros derrames serosos, o hiperproteinemia o hipalbuminemia.

## 10.3 Ayudas de laboratorio

No existen en el momento exámenes rápidos para comprobar la enfermedad, así que para hacer el diagnóstico se deben usar la clínica y los siguientes laboratorios permitirán evaluar el estado del paciente y buscar afecciones de algunos órganos (29).

### 10.3.1 En todos los casos

Cuadro hemático completo con recuento de plaquetas tan pronto se sospeche el diagnóstico con control diario hasta dos días después de terminar la fase febril (C, 3).

### 10.3.2 Dependiendo de la evolución clínica

Proteínas totales en plasma que es un buen indicador de fuga plasmática porque no se altera con la administración de líquidos, y que en algunos centros se hace diariamente, pero aumenta los costos (C, 3).

- Aminotransferasas si hay hepatomegalia u otro signo de compromiso hepático (C, 3)
- Examen general de orina y pruebas de función renal cuando se requiera (C, 3)
- Pruebas de coagulación en coagulación intravascular diseminada y falla hepática (TP, PTT, fibrinógeno) (C, 3)
- Electrolitos séricos y gases arteriales en síndrome de choque dengue (C, 3)
- Rx de tórax (preferiblemente en decúbito lateral derecho) o ecografía de bases pulmonares cuando se sospeche derrame pleural (C, 3)
- En casos de choque se deben solicitar gases arteriales (C, 3)
- La muestra para el diagnóstico serológico se tomará después del día 6
- En la fase febril puede tomarse muestra para el aislamiento viral o PCR

Se tomaran otros exámenes para diagnóstico diferencial en caso de tener dudas sobre el diagnóstico.

## 10.4 Laboratorio especializado

- Seroconversión o aumento de cuatro veces los títulos de anticuerpos totales por la técnica de inhibición de la hemaglutinación, neutralización, IgM o similares (B, 2c)

Evidencia de infección viral aguda: por aislamiento, detección de RNA viral por PCR o detección de antígeno circulante en sangre por ELISA o de antígeno depositado en hígado por técnicas inmuno - histoquímicas, como inmunoperoxidasa (30) (B, 2b).

## Notas

- Una sola prueba reactiva de IgM tomada después del sexto día no necesariamente confirma infección activa por dengue ya que puede ser una infección adquirida hasta tres meses antes. Un porcentaje variable, 3 a 7% de pacientes, pueden ser negativos para IgM específica. Las infecciones secundarias pueden cursar con IgM positivas solo en 50% de los casos entre los días 4 y 7 (31, 32)
- Una seroconversión, esto es, el paso de negativo a positivo, a IgM confirma la infección activa por dengue (B, 2b)

## 10.5 Diagnóstico diferencial

- El diagnóstico diferencial incluye todas las enfermedades febriles sin evidencia clara de foco séptico (infección urinaria, faringoamigdalitis, celulitis)
- En caso de dengue hemorrágico aislado (que no se presenta durante una epidemia) se debe establecer el diagnóstico diferencial con meningoencefalitis, rickettsiosis, leptospirosis, sepsis, malaria, fiebre amarilla, discrasias sanguíneas
- Se deben considerar otras causas del choque, como embarazo ectópico roto, hemorragia digestiva, meningococemia, choque séptico.

## 11. Manejo en niños

Aquí dividiremos el cuadro clínico en tres fases:

### 11.1 Fase febril

Que puede durar de dos a siete días; el tratamiento puede ser ambulatorio de tipo sintomático y de soporte. Manejo de deshidratación por vía oral, que es consecuencia de la fiebre y del vomito. Inicialmente, debe darse 50ml/kg durante cuatro a seis horas, y luego 80 a 100 ml/kg para 24 horas.

La fiebre puede ser manejada con acetaminofén, evitando salicilatos y otros anti-inflamatorios (B, 2b).

Debe continuarse una vigilancia estrecha durante dos a tres días después de la remisión, porque las complicaciones que pueden amenazar la vida ocurren a menudo durante estos días (C, 3).

Debe advertirse a los padres sobre signos de alarma como vómito, dolor abdominal severo, hemorragias, descenso brusco de la temperatura, sudoración, piel fría, inquietud, somnolencia, decaimiento excesivo, palidez exagerada.

Si cualquiera de estas manifestaciones aparece debe hospitalizarse, pero si no presenta ninguna evidencia de complicaciones, de estado afebril más de dos a tres días y se observa en buen estado, no necesita más observación (B, 2).

Esta fase es virémica y se recomienda el uso de toldillo (B, 2a).

## 11.2 Fase afebril

Dos o tres días después de la defervescencia de la fiebre es el período donde más se manifiestan las complicaciones.

En el dengue clásico se debe continuar el reposo y la observación durante dos a tres días, manteniendo el aumento de la ingesta de líquidos orales y controlando el hematocrito y plaquetas diariamente (B,2a).

Si existe fiebre y trombocitopenia más hemoconcentración (manifestada por ascenso de 20% en el hematocrito) se debe establecer el diagnóstico clínico de FHD (fiebre hemorrágica del dengue). En estos casos, debe manejarse hospitalariamente por dos o tres días para detectar precozmente las manifestaciones hemorrágicas y los signos de alarma para la progresión al choque (B, 2b).

En pacientes con fiebre hemorrágica grados I y II, si el paciente no tolera la vía oral, presenta vómito, vive lejos o la familia no tiene capacidad para seguir las indicaciones médicas, se administrarán líquidos endovenosos (B, 2b).

Existen dos experimentos clínicos controlados que no han encontrado evidencia significativa teniendo como desenlace mortalidad o recurrencia de choque al comparar el uso de cristaloides y coloides para rehidratación en pacientes pediátricos con choque por dengue (33, 37).

## 12. Manejo en adultos

Requiere, idealmente, manejo hospitalario en casos de deshidratación severa para vigilancia clínica e intervención temprana. Se ha observado que

algunos pacientes han evolucionado a cuadros clínicos complicados, aun sin la presencia de hemorragia (C, 3).

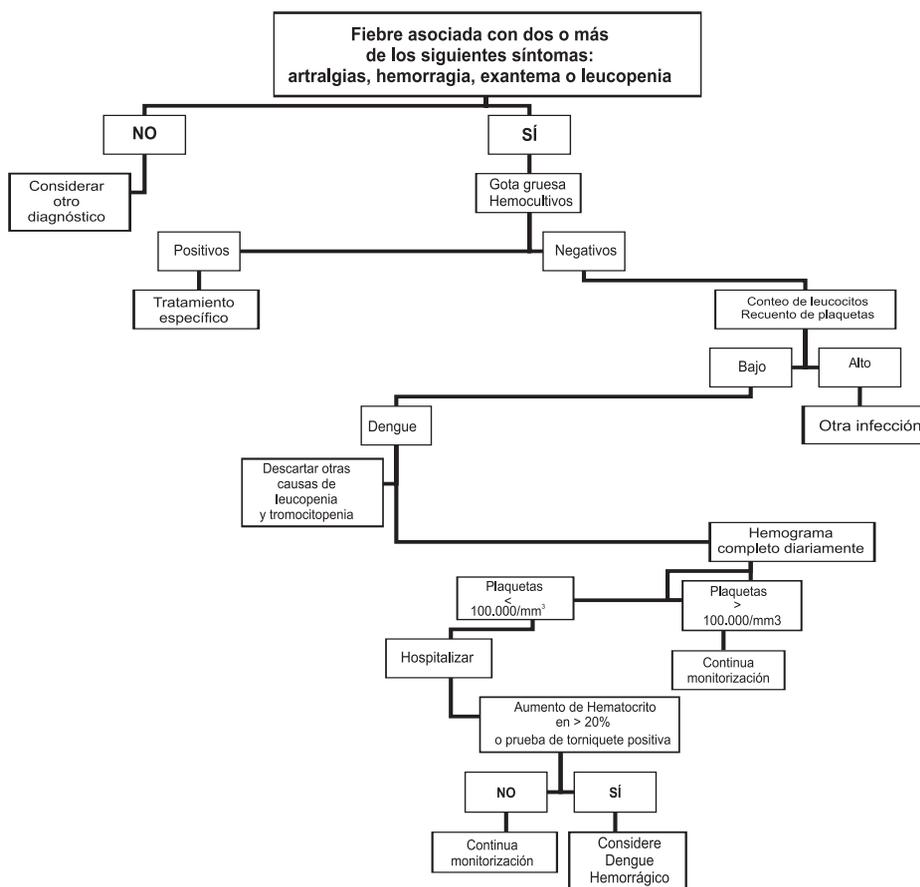
No hay tratamiento antiviral específico contra el virus dengue. La intervención está orientada al tratamiento sintomático y la terapia de sostén (C, 3).

### 12.1 Evaluación inicial del paciente con sospecha de dengue

La historia y el examen físico deben encaminarse a buscar lo siguiente Gráfico (39):

En caso de dengue hemorrágico aislado (que no se presenta durante una epidemia) se debe establecer el diagnóstico diferencial con meningoencefalitis, rickettsiosis, leptospirosis, sepsis, malaria, fiebre amarilla, discracias sanguíneas.

**Gráfico 3**  
**Evaluación del paciente con dengue(52)**



Sangrado:

Se determinará si es mayor o menor. Los sangrados menores suelen ser la epistaxis y gingivorragia. Los sangrados mayores son hematómesis, melenas y hemoptisis, que pueden poner en peligro la vida del paciente.

Signos y síntomas de alerta:

- Anormalidad en el hemograma
- Dolor abdominal
- Vómito persistente
- Agitación o letargia
- Mareos con los cambios posturales
- Polipnea o dificultad respiratoria
- Evaluación del estado de volemia del paciente
- Hipotensión ortostática
- Llenado capilar retardado
- Pulso rápido y débil.

Si el paciente tiene más de tres días con fiebre, sin foco aparente, solicitar hemograma completo con recuento de plaquetas.

Buscar la presencia de hemoconcentración, que es indicio de la permeabilidad vascular. La presencia de trombocitopenia debe estratificarse entre aquellos con anomalías por encima y por debajo de  $50.000/\text{mm}^3$ . Los que se presentan con sangrado menor de  $50.000$  tienen mayor riesgo de sangrado.

Usando los anteriores parámetros los pacientes se clasifican en dos grupos (C, 3):

## 12.2 Dengue no complicado

El dengue no complicado: Es aquel que solo presenta el cuadro febril, sin sangrado, o sangrado menor, con plaquetas mayores de  $50.000/\text{mm}^3$ .

El dengue complicado: Es aquel con plaquetas menores de  $50.000/\text{mm}^3$ , sangrado mayor, o signos y síntomas de alerta.

## 12.3 Manejo del dengue no complicado

Se puede manejar ambulatoriamente, con hidratación oral, reposo y analgésicos. Se recomienda usar acetaminofén para la fiebre y evitar el uso de aspirina o anti-inflamatorios no esteroideos, por aumentar el riesgo de sangrado (C, 3).

El dengue es una enfermedad dinámica y un dengue no complicado puede transformarse en complicado. Se debe explicar al paciente los síntomas de alerta y la necesidad de consultar nuevamente si ellos aparecen.

Debe insistirse a los familiares en buscar y destruir los criaderos de mosquitos (B, 2c) (34, 39).

### 12.3.1 Manejo del paciente con dengue complicado

El paciente deber ser hospitalizado para evaluación y seguimiento estricto. El manejo de estos pacientes se hará en los siguientes niveles de atención (C, 3):

#### *Nivel I*

- Paciente con dengue no complicado. Los pacientes con recuento plaquetario entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup> deben ser evaluados nuevamente en 24 ó 48 horas (C, 3).

#### *Nivel II*

- Pacientes sin sangrado, sin signos de alarma pero con recuento de plaquetas por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup>
- Pacientes con sangrados menores, con signos de alarma y plaquetas por encima de 50.000/mm<sup>3</sup>

#### *Nivel III*

- Pacientes con sangrado menor, signos de alarma y plaquetas menores de 50.000/mm<sup>3</sup>
- Todo paciente con sangrado mayor o sangrado menor masivo, independiente del valor de plaquetas
- Toda embarazada con dengue complicado
- Todo paciente con enfermedades subyacentes importantes: inmunocomprometidos, cardiopatías, neuropatías crónicas, ancianos.

### 12.3.1.1 Recomendaciones en la hospitalización

Vigilancia estrecha para detectar a tiempo los signos iniciales del choque (C, 3).

El período crítico ocurre durante la etapa de transición de la fase febril, que normalmente ocurre después del tercer día (B, 2c).

Las determinaciones seriadas del hematocrito y recuento diarios de plaquetas son una guía útil. La hemoconcentración precede a las alteraciones de la presión arterial y el pulso (B, 2c) (34).

#### Deshidratación

La corrección de la deshidratación se hará de acuerdo con la edad del paciente y con el peso, según la condición clínica.

Dentro de la búsqueda realizada no se encontraron experimentos clínicos que comparen el uso de líquidos endovenosos contra placebo. Se ha aceptado universalmente que el reemplazo parenteral de líquidos se debe realizar en pacientes, adultos y niños, que presenten dengue hemorrágico o shock relacionado (B, 2c) (35).

Para el manejo inicial del paciente deshidratado se recomiendan soluciones isotónicas tipo solución salina, lactato de rínger, y la reposición se hará de acuerdo con la evaluación de deshidratación. Usualmente, se puede iniciar con reposición de 10 a 20 cc/kg de peso /hora (B, 2c) (36).

En pacientes con choque por dengue que no responden a la administración inicial de cristaloides, algunos experimentos clínicos han sugerido que los coloides pueden ser superiores a los cristaloides (37, 38). Dung y cols (38) en un experimento clínico evaluaron el uso de dextrán 70 y gelinfundol en comparación con lactato de rínger y solución salina 0,9%. Se encontró que el dextrán restaura la presión arterial y normaliza el hematocrito más rápido que los cristaloides. En otros estudios (37), Bridget y cols detectaron que los cristaloides demoraban más la mejoría del hematocrito y la mejoría del paciente, sin influir sobre otras medidas de la respuesta al tratamiento. Señalan, además, que los pacientes que reciben dextrán tienen más reacciones adversas que los que usan otro tipo de coloide como es el hidroxietil starch a 6% (A, I).

La terapia con líquidos endovenosos puede ser suspendida o disminuido el volumen de infusión cuando el hematocrito cae 40% y tenemos signos de

mejoría clínica, estabilidad hemodinámica con gasto urinario  $> 1$  cc/kg/hora. Esto suele ocurrir entre 24 y 72 horas (C, 3) (39).

Con base en los parámetros sugeridos por la Organización Mundial de la Salud y adaptaciones locales, se ha propuesto el uso de la siguiente guía (Tabla 3) (C, 3) (36).

Deberá realizarse un seguimiento del estado ácido básico cuando se presentan complicaciones como choque, ante la posibilidad de acidosis metabólica severa secundaria a hipoperfusión (C, 3).

## Hemorragia

Si existe evidencia de sangrado o coagulación intravascular diseminada, se debe transfundir plasma o plasma fresco congelado 10 cc/kg, con el cuidado de no llevar al paciente a sobrecarga hídrica y edema pulmonar (B, 2c).

Con base en los parámetros sugeridos por la Organización Mundial de la Salud y adaptaciones locales, se ha propuesto el uso de la siguiente guía (Tabla 4) (C, 3) (36).

**Tabla 3**  
**Manejo del paciente con deshidratación en dengue**

Deshidratación	Síntomas	Pérdida de agua corporal total	Líquidos a usar	Vía de administración	Tiempos de administración
Manejo del paciente con deshidratación en dengue Grado I	Sed	3%-5%	Suero oral o SSN 0,9%	Endovenosa u oral	seis horas
Grado II	Lo anterior más sequedad de mucosa más taquicardia más taquipnea	6%-8%	SSN 0,9% o lactato de ringer	Endovenosa	tres horas
Grado III	Lo anterior más hipotensión postural más oliguria más somnolencia	9% a 10%	SSN 0,9% o lactato de ringer	Endovenosa	tres horas así: una hora 50% reevaluar dos horas 25-50% reevaluar tres horas 25-50%
Shock	Lo anterior más disminución de presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o presión arterial diastólica menor de 30% de la inicial o presión arterial media menor de 60 mmHg	Mayor de 10%	SSN 0,9% o lactato de ringer En casos severos pueden usarse coloides	Endovenosa dos líneas	una hora

## 12.4 Criterios de traslado a UCI

Todos los casos de choque o inestabilidad hemodinámica junto con acidosis metabólica severa ( $\text{pH} < 7,2$ ,  $\text{HCO}_3 < 10$  meq/lit) (B, 2c).

## 12.5 Recomendaciones para dar alta a los pacientes

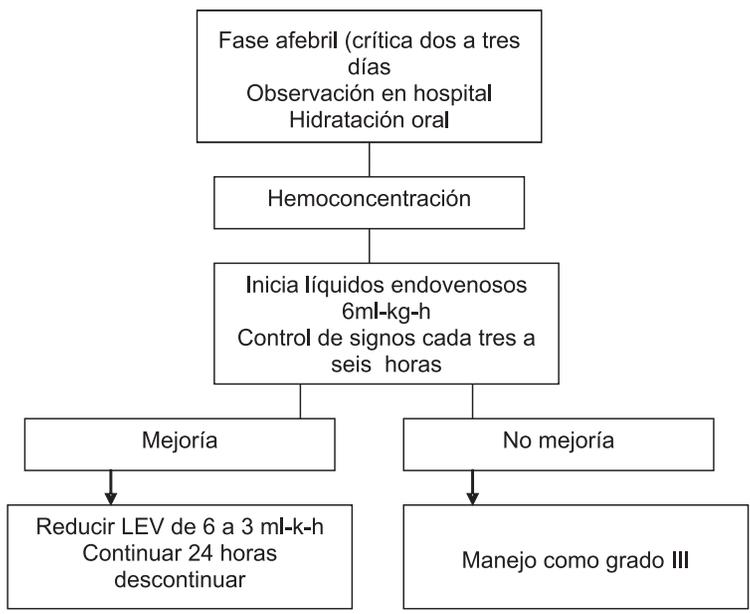
- Mejoría visible del paciente
- Hematocrito estable
- Ausencia de disnea por derrame pleural o ascitis
- Recuento plaquetario superior a  $50.000/\text{mm}^3$

*A pesar de las anteriores recomendaciones, el manejo del paciente siempre debe ser individualizado.*

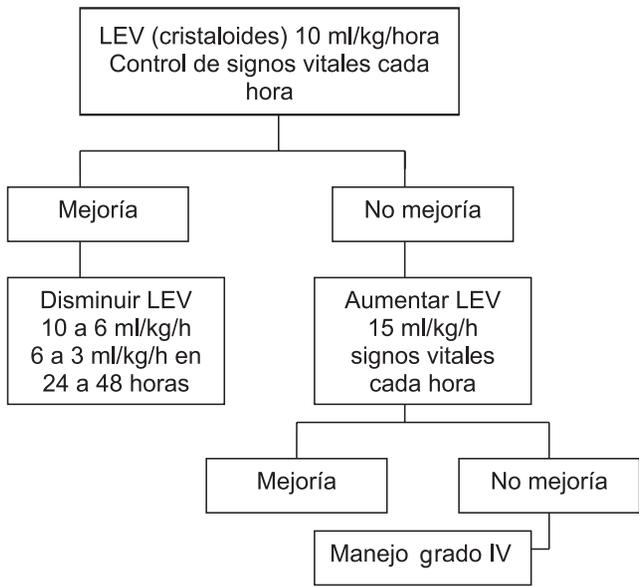
**Tabla 4**  
**Manejo del paciente con dengue hemorrágico**

Hemorragia	Síntomas	Pérdida del volumen sanguíneo	Líquido a usar	Vía de administración	Modo de administración
Grado I	Sed y palidez	Menor 15%	SSN	Endovenoso	Inmediato el triple del volumen calculado
Grado II	Lo anterior más sequedad de mucosa más taquicardia más taquipnea	30%	SSN	Endovenoso	Inmediato el triple del volumen calculado
Grado III	Lo anterior más hipotensión postural más oliguria más somnolencia	40%	SSN	Endovenosa dos líneas	Inmediato el triple del volumen calculado
Shock	Lo anterior más disminución de presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o presión arterial diastólica menor de 30% de la inicial o presión arterial media menor de 60 mmHg	Mayor - 40%	SSN más cuatro Unidades de glóbulos rojos empaquetados Grupo 0 Rh negativo	Endovenosa dos líneas	Inmediato el triple del volumen calculado más glóbulos rojos empaquetados

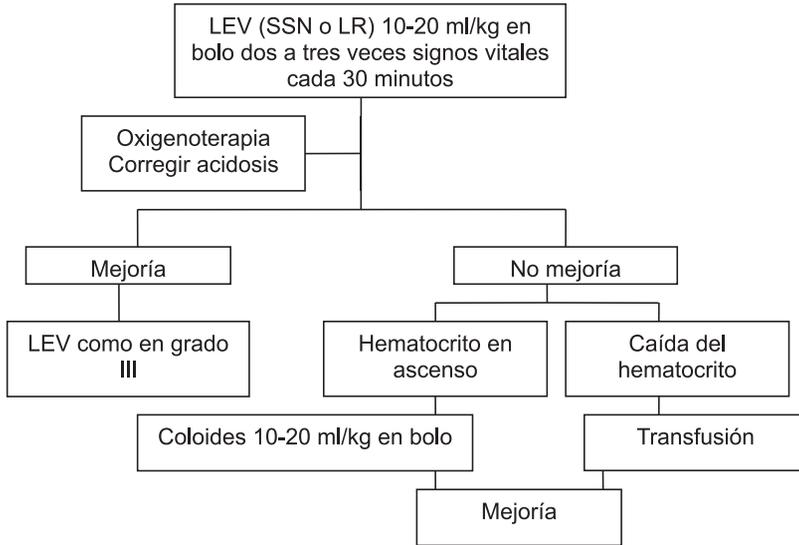
### Flujograma 1 Tratamiento de FHD grado I-II



### Flujograma 2 Tratamiento de FHD grado III



### Flujograma 3 Tratamiento FHD grado IV (choque)



El uso de inotrópicos en casos de choque refractario a líquidos puede ser necesario, estos pacientes deben ser controlados en una unidad de cuidado intensivo (B, 2c).

Debe tenerse un monitoreo adecuado de la cantidad de líquidos usados, porque una vez el paciente sale del proceso agudo se presenta redistribución de flujo y se puede presentar edema pulmonar (C, 3).

En el choque normalmente se inicia con dosis de 20 cc-kg-hora, pero el déficit puede ser tan grande como 40-60 cc o incluso 200cc-kg-hora. Los pacientes que no responden a la infusión rápida de fluidos deben ser considerados para monitoreo invasivo e inicio de soporte vasopresor.

Los estudios actuales (cinco experimentos controlados y un meta-análisis) no muestran que la adición de esteroides sea efectiva en la disminución de mortalidad en casos de choque por dengue (40, 41, 42, 43, 44) (A, I).

## 12.5 Criterios de hospitalización

Idealmente, todos los niños clasificados como fiebre hemorrágica por dengue deben permanecer, por lo menos, en salas de observación. El grado

I podría ser manejado ambulatoriamente si se puede realizar un control diario de laboratorio. Desde el grado II en adelante deben ser manejados intrahospitalariamente (B, 2b).

Se indica transfusión de glóbulos rojos o sangre total si hay sangrado masivo (C, 3).

La transfusión de plaquetas es muy controvertida, especialmente en pacientes con coagulación intravascular diseminada. Se debe tener en cuenta la clínica más que el conteo de plaquetas. No hay evidencia clara sobre el uso de plaquetas (C, 3).

## 12.6 Criterios de alta del hospital

Antes de dar salida deben tenerse en cuenta los siguientes criterios:

- Mejoría clínica evidente
- Buen gasto urinario
- No derrames serosos ni dificultad para respirar
- Recuento de plaquetas mayor de 50.000
- No dar de alta antes de tres días de la recuperación del choque

# 13. Características de la atención

## 13.1 Primer nivel de atención

La red de instituciones prestadoras de servicios de salud responsables de la atención de los pacientes en este nivel, deben desarrollar las siguientes actividades:

- Promocionar los servicios de diagnóstico y tratamiento del dengue.
- Diligenciar la historia clínica
- Diligenciar la ficha epidemiológica y notificar al nivel superior correspondiente
- Evaluar los factores de riesgo para su transmisión
- Tomar muestra de sangre, centrifugar, refrigerar y enviar el suero
- Realizar pruebas de torniquete y observar o averiguar sobre manifestaciones hemorrágicas

- Si la prueba de torniquete es positiva o hay alguna manifestación hemorrágica, tomar muestra para hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas y procesarla inmediatamente. Iniciar el tratamiento rehidratante como para los casos de diarrea. En caso de no contar con laboratorio, remitir al paciente al segundo nivel
- Remitir los casos graves y complicados al segundo nivel de atención.

De un cuadro clínico clásico se puede evolucionar hacia la forma hemorrágica, por ello es importante tener presentes los signos clínicos que predicen tal evolución y dar instrucciones al paciente para que consulte nuevamente, ante la presencia de estos signos de alarma que ya fueron mencionados por cuanto su presencia implica la necesidad de hospitalización.

## 13.2 Segundo y tercer nivel de atención

### 13.2.1 Manejo del caso sospechoso o probable de dengue hemorrágico

El manejo del paciente debe ser hospitalario suponiendo que este nivel de atención pueda disponer de un laboratorio que permita realizar hematocrito, hemoglobina y recuento de plaquetas periódicamente. Debe evaluarse la extravasación de líquido mediante mediciones periódicas de hematocrito o manifestaciones clínicas o imagen diagnóstica que muestren derrames serosos (derrame pleural, ascitis).

También, debe documentarse la existencia de trombocitopenia (plaquetas menores o iguales a  $100.000 \times \text{mm}^3$ ), y para la confirmación de los casos probables de dengue clásico o hemorrágico es necesaria la recolección de una muestra de suero conservada en refrigeración ya sea para detección de anticuerpos o aislamiento viral y el envío inmediato de dicha muestra al laboratorio de referencia.

El segundo nivel debe identificar los casos probables de dengue hemorrágico, a través de:

- Notificación inmediata
- Diligenciamiento de la ficha clínico epidemiológica
- Hospitalización
- Hacer monitoreo de signos vitales y evolución de hematocrito
- Dar apoyo para realizar investigación epidemiológica de campo

La trombocitopenia y la hemoconcentración son características comunes a todos estos casos.

Es muy importante aislar con toldillo o utilizar repelente en todos los casos sospechosos y probables de dengue hemorrágico durante los cinco primeros días del cuadro febril. Esta medida es indispensable en los pacientes hospitalizados para prevenir la transmisión intrahospitalaria, desde luego en aquellos lugares donde circule el mosquito transmisor.

La transfusión de plaquetas es muy controvertida, especialmente en pacientes con coagulación intravascular diseminada. Se debe tener en cuenta la clínica más que el conteo de plaquetas.

## 14. Actividades de vigilancia

### 14.1 Objetivos

- Mantener un sistema sensible y efectivo que permita detectar la transmisión de virus de dengue en las zonas de riesgo
- Disminuir la morbilidad y mortalidad debidas a la infección por virus dengue
- Disminuir el riesgo de epidemias
- Orientar las intervenciones que permitan el control de la transmisión y medir el impacto de éstas en la ocurrencia de la enfermedad

### 14.2. Criterios operativos

Para la notificación y construcción del dato sobre dengue, se tendrán en cuenta las recomendaciones que aparecen en los protocolos de vigilancia en salud pública que publica el Instituto Nacional de Salud (INS).

## Anexos

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda en fuentes de información primaria

Base de datos	Término MESH	Término MESH específico	Limitante por tipo de publicación	Número de referencias encontradas
www.pubmed.com	"Dengue"	"Dengue"	Ninguno	3242
			Experimento clínico controlado	20
			Experimentos clínicos no controlados	46
			Meta-análisis	1
			Guía de práctica clínica	0
		"Dengue/diagnosis"	Ninguno	834
			Experimento clínico controlado	2
			Experimentos clínicos no controlados	15
			Meta-análisis	0
			Guía de práctica clínica	0
Pubmed	"Dengue"	"Dengue/drug therapy" OR "Dengue/therapy"	Ninguno	692
			Experimento clínico controlado	18
			Experimentos clínicos no controlados	26
			Meta-análisis	1
			Guía de práctica clínica	0
MEDLINE	"Dengue"	"Dengue/prevention and control"	Ninguno	523
			Experimento clínico controlado	13
			Experimentos clínicos no controlados	9
			Meta-análisis	0
			Guía de práctica clínica	0
			Experimento clínico controlado	0
			Meta-análisis	0
			Guía de práctica clínica	2

### Anexo 2. Estrategia de búsqueda en fuentes de información primaria LILACS

Base de datos	Término MESH	Término MESH específico	Limitante por tipo de publicación	Número de referencias encontradas
www.bireme.br	"Dengue"	Descriptor de asunto="DENGUE"	Ninguno	887
			Experimento clínico controlado	1
			Experimentos clínicos no controlados	25
			Meta-análisis	0
			Guía de práctica clínica	4
		Descriptor de asunto="DENGUE" AND Aspectos=Diagnóstico (/DI)	Ninguno	125
			Experimento clínico controlado	0
			Experimentos clínicos no controlados	9
			Meta-análisis	0
			Guía de práctica clínica	0
Descriptor de asunto="DENGUE" AND Aspectos=Terapia (/TH) OR Terapia con drogas (/DT)	Ninguno	58		
	Experimento clínico controlado	1		
	Experimentos clínicos no controlados	1		
	Meta-análisis	0		
	Guía de práctica clínica	1		
LILACS	"Dengue"	Descriptor de asunto="DENGUE" AND Aspectos=Prevención y control (/PC)	Ninguno	198
			Experimento clínico controlado	0
			Experimentos clínicos no controlados	1
			Meta-análisis	0
			Guía de práctica clínica	2

Como fuentes de información secundarias se acudió a la colaboración Cochrane, analizando las distintas bases de datos de The Cochrane Library Plus en español (Issue I, 2006). En The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) se encontraron tres documentos con el término de búsqueda, pero las revisiones no eran pertinentes. En las bases de datos de Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos, Bandolera, Informes de Gestión Clínica y Sanitaria y Agencias Iberoamericanas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias tampoco se encontraron resultados alusivos. En CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), se encontraron 39 referencias, que incluyen tópicos de inmunización, diagnóstico serológico, tratamiento con esteroides y rehidratación con diferentes tipos de soluciones. Todos estos se comentan en la bibliografía y en los apartados correspondientes.

Se buscaron guías de práctica clínica (GPC) alusivas al tema, principalmente valorando los principales centros de almacenamiento de GPC internacionales (National Guideline Clearinghouse y CMA Infobase Clinical Practice Guidelines). Con el término MESH "dengue" solo se encontró una guía sobre virus de fiebres hemorrágicas como armas biológicas. Complementando lo anterior, se revisaron las GPC existentes en el país hasta el momento, Guía de atención del dengue, Ministerio de Salud, resolución 00412 de febrero de 2000 (45) y guías de práctica clínica basadas en la evidencia Ascofame - ISS (1997, 1998) dengue y fiebre amarilla (46).

### Anexo 3. Prueba de torniquete: técnica e interpretación

*Presión:* insuflar el manguito del tensiómetro hasta una cifra intermedia entre la presión sistólica y la diastólica, es decir, la suma de las presiones diastólica y sistólica dividido por 2. Ejemplo: si la tensión arterial es de 120/80 la presión que se debe usar es de 100.

*Tiempo de la prueba:* la presión debe mantenerse durante cinco minutos.

*Criterios de positividad:* aparición de petequias en cualquier región distal al sitio de la presión. La positividad de la prueba debe correlacionarse con el cuadro clínico, no solamente con el número absoluto de petequias. Se considera positiva la prueba si se observan 20 o más petequias en un espacio de 2,5 cm<sup>2</sup> en la piel del antebrazo (OMS) (47).

Si no hay sangrado, la prueba del torniquete es negativa y no hay presencia de signos de alarma, el paciente puede recibir atención ambulatoria, ins-

truyéndose al mismo o a sus familiares sobre la posibilidad de aparición de sangrados como equimosis, petequias, otros signos de alarma y la indicación perentoria de consultar al médico o acudir a un centro asistencial tan pronto uno de estos aparezca.

Al aplicar esta prueba en más de 1.100 niños, esta técnica estándar mostró una sensibilidad de 41,6% para infección por dengue con especificidad de 94,4%, valor predictivo positivo de 98,3% y valor predictivo negativo de 17,3%. Esta prueba diferencia pobremente entre dengue hemorrágico (positivo en 45% de casos) y dengue clásico (positivo en 38% de casos). Al aplicar una prueba modificada disminuyendo el umbral a 10 petequias por 2,5 cm<sup>2</sup> la sensibilidad aumenta a 45% con especificidad de 85% (48).

#### **Anexo 4. Estudios específicos de la confirmación del dengue** **Estudio virológico**

En los pacientes con dengue, la identificación del serotipo causante de la enfermedad solo es posible amplificando la infección mediante aislamiento viral o por PCR. Idealmente, la muestra de sangre debe tomarse en los primeros tres días de fiebre, máximo los primeros cinco días, aunque excepcionalmente se ha aislado el dengue después de este lapso.

*Selección de pacientes:* Pacientes que consulten por cuadro febril, preferiblemente de menos de 72 horas de evolución y que no tengan otra causa conocida para su fiebre. Los pacientes que resulten negativos en la gota gruesa para malaria, provenientes de la zona urbana son buenos candidatos.

*Recolección de la muestra:* a) tome 10 ml de sangre total en un tubo estéril sin anticoagulante, mejor en tubo al vacío debidamente marcado, b) coloque la sangre en un lugar fresco hasta que el coágulo se forme y se retraiga; si se dispone de centrífuga, también es posible separar el suero por este procedimiento, c) una vez separado el suero, decántelo con técnica aséptica a otro tubo estéril.

Coloque la muestra de inmediato en refrigeración (4°C) si la muestra puede ser procesada en las siguientes 48 horas, si lo va a ser en períodos mayores debe congelarse a - 70°C (nitrógeno líquido) o en hielo seco. *No se debe guardar en el refrigerador de la nevera porque esto disminuye notoriamente la variabilidad del virus dengue.*

*Transporte de la muestra:* el tiempo entre la recolección de la muestra y su remisión al laboratorio debe ser muy corto (hasta cuatro horas) porque el virus del dengue es muy termolábil. Las muestras deben enviarse refrigeradas (4°C) inmediatamente al laboratorio. Si no se garantiza la refrigeración durante todo el transporte no envíe la muestra. Cuando esto no es posible, las muestras pueden mantenerse refrigeradas hasta por una semana sin que se modifique sustancialmente la vitalidad del virus. Si este tiempo se prolonga, la muestra debe congelarse a - 70°C y garantizar su transporte a esta misma temperatura.

Remita la muestra acompañada de la respectiva orden de laboratorio con la siguiente información: nombre, fecha de recolección, fecha de inicio de síntomas, procedencia, indique que es para diagnóstico de dengue.

El proceso de aislamiento e identificación del virus toma aproximadamente quince días a menos que sea una emergencia, hecho que debe manifestarse telefónicamente para acelerar el resultado. En el INS es posible hacerlo en 24 horas en casos de emergencia.

Resumen del procedimiento de la recolección del suero o plasma del paciente:

1. Rotule el tubo con el nombre del enfermo, fecha y lugar.
2. Tome de 5 a 10 ml de sangre total
3. Tape el tubo
4. Deje el tubo con la sangre en reposo y en posición vertical, de una a dos horas, hasta que se produzca retracción completa del coágulo y se separe del suero.
5. Con técnica aséptica destape el tubo y aspire el suero con pipeta o jeringa estéril.
6. Remítalo al laboratorio de referencia inmediatamente en refrigeración, recomendándose el uso de termo de icopor lleno de hielo para que no haya peligro de calentamiento.

#### **4.1 Estudio serológico**

Consiste rutinariamente en la identificación de anticuerpo de tipo IgM mediante la prueba Elisa, o anticuerpos totales mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento o neutralización.

- Selección de pacientes: Pacientes que consulten por cuadro febril de más de cinco días de evolución y que no tengan otra causa conocida para su fiebre
- Recolección de la muestra: a) tome 10 ml de sangre total en un tubo estéril sin anticoagulante, preferiblemente en tubo al vacío debidamente marcado, b) coloque la sangre en un lugar fresco hasta que el coágulo se forme y se retraiga; si se dispone de centrífuga, también es posible separar el suero por este procedimiento, c) una vez separado el suero, decántelo con técnica aséptica a otro tubo estéril
- Transporte de la muestra: debe hacerse en condiciones de refrigeración y con su respectiva orden de laboratorio debidamente diligenciada o una copia de la ficha clínica y epidemiológica del caso
- Procedimiento en la obtención de suero postmortem: el tiempo de la toma de la muestra no debe ser mayor de 30 minutos postmortem con jeringa de 10 ml provista de aguja número 18 a 20, haga una punción cardíaca en el sexto o séptimo espacio intercostal izquierdo, sobre la línea mamaria o sobre la línea media entre la línea mamaria y la línea axila anterior. Succione permanentemente mientras introduce la aguja para crear presión negativa, de tal modo que cuando la aguja penetre en la cavidad ventricular (izquierda o derecha) la sangre sea succionada hacia la jeringa. Continúe con el procedimiento normal

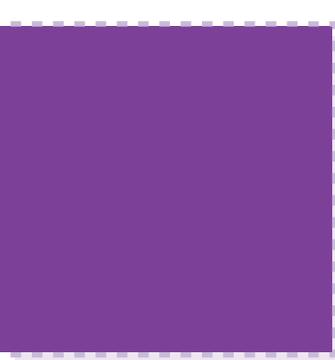
(Ocasionalmente, la fibrinólisis postmortem altera los mecanismos de coagulación y, entonces, el suero no se separa. En tales circunstancias, debe centrifugarse de todas maneras el tubo de ensayo para separar el plasma de los glóbulos rojos, durante 30 minutos a 2.500 revoluciones por minuto. El plasma así separado se pasará a un vial con tapa rosca debidamente rotulado).

## Bibliografía

1. Kish MA. *Guide to Development of Practice Guidelines*. Clinical Infectious Diseases 2001; 32: 851 - 4.
2. Guzmán MG, Kourí G. *Dengue: an update*. The Lancet Infectious Diseases, vol 2 January 2002; 33-42.
3. WHO. *who report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases*, Geneva 2000.
4. Gubler D, Clark G. *Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem*. Emerging Infectious Diseases 1995; 1: 55-7.
5. World Health Organization. Fifty-fifth World Health Assembly. Dengue Bulletin, 2002; 26: 218-20.
6. Ministerio de la Protección Social. Dirección General de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. SIVIGILA. Boletín epidemiológico semanal. Semana Epidemiológica No. 02. *Comportamiento por regiones del dengue en el 2001. enero 2002*.
7. Gubler D. *The emergence of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: A case of failed public health policy*. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 17(4), 2005; 221-2.
8. Departamento Nacional de Planeación. *Hacia una Colombia equitativa e incluyente*. Informe de Colombia sobre los objetivos del milenio 2005. Fuente: Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, *Morbilidad dengue 1990-2001*.
9. Ministerio de la Protección Social. Dirección General de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. *Informe de Enfermedades transmitidas por vectores (ETV)*, 2004. 2005: 10 (3): 33-44.
10. Pinheiro FP, Corber SJ. *Global situation of dengue and dengue hemorrhagic fever, and its emergence in the Americas*, World Health Stat Q. 1997; 50; 161.
11. Ministerio de la Protección Social. Dirección General de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. *Comportamiento de la notificación*, 2005: 8 (1): 1-11.
12. Ministerio de la Protección Social. Dirección General de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. SIVIGILA. *Boletín Epidemiológico Semanal*. Semana epidemiológica No. 08. *Situación epidemiológica de las enfermedades transmitidas por Vectores 2003-2004*. 2004. febrero
13. Guzmán M, Álvarez M, Rodríguez R, et al. *Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997*. International Journal of Infectious Diseases 1999; 3: 130-5.
14. González G, Méndez A. *Dengue: espectro clínico*. Tribuna Médica, 1999; 99 (5): 203-18.
15. Kautner I, Robinson M, Kuhnle U. *Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis,*

- clinical presentation, diagnosis, and prevention.* J Pediatr 1997, 131(4): 416-24.
16. Gubler D, Kuno G, Waterman S. *Neurologic disorders associated with dengue infection.* Proceedings of the international conference on dengue/dengue hemorrhagic fever. Kuala Lumpur, Malaysia 1983; 290-306.
  17. Lum L, Lam S, Choy S, et al. *Dengue encephalitis: a true entity?* American J Trop Med Hyg, 1996; 54: 256-9.
  18. Pancharoen C, Thisyakorn U. *Neurological manifestation in dengue patients.* Southeast Asian J Trop Med Pub Health 2001, 32(2): 341-5.
  19. Kuno G, Gómez I, Gubler D. *An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections.* Journal of Virology Methods 1991; 33: 101-13.
  20. Farmer P. *Social inequalities and emerging infectious diseases.* Emerging Infectious Diseases, Vol 2, No 1. 1996; 259-69.
  21. United Nations. *The United Nations World Water Development Report 2003.* Water for life.
  22. Fajardo P, Monje CA, Lozano G. *Nociones populares sobre “dengue” y “rompehuesos”, dos modelos de la enfermedad en Colombia.* Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 10 (3), 2001.
  23. Pan American Health Organization. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for prevention and control.* Washington 1994.
  24. Nam V, Yen N, Kay B, et al. *Eradication of Aedes aegypti from a village in Vietnam using copepods and community participation.* Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 657-60.
  25. Leontsini E, Gil E, Kendall C, Clark GG. *Effect of a community-based Aedes aegypti control programme on mosquito larval production sites in El Progreso, Honduras.* Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1993; 87 (3): 267-71
  26. Organización Panamericana de la Salud. *Definiciones de casos. Dengue.* Boletín Epidemiológico 2000; 21: 14-5.
  27. Martines RA, Diaz, FA, Villar LA. *Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud.* Biomédica 2005; 25: 412-6.
  28. Informe de reunión OMS-OPS-CDC San Juan de Puerto Rico 9-II julio 2002
  29. Malavige GN, Fernando D, Seneviratne SJ. *Dengue viral infections.* Postgrad. Med. J. 2004; 80; 588-601
  30. Pei-Yun Shu and Jyh-Hsiung Huang. *Current Advances in Dengue Diagnosis.* Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology, July 2004: 642–650.
  31. Kuno G, Gomez I, Gubler D. *An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections.* J Virol Methods 1991; 33: 101-13.
  32. Chakravarti A, Gur R, Berry N, et al. *Evaluation of three commercially available kits for serological diagnosis of dengue hemorrhagic fever.* Diagnostic Microbiol Infect Dis 2000; 36: 273-4.
  33. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. *Acute management of dengue shock syndrome: a*

- randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour.* Clin Infect Dis 2001; 32: 204–213.
34. Bravo M. A. Cuadros B. Claudia, Vesga G. G. Centeno V. L. Sepúlveda C. J y col. *Protocolo para la atención del dengue y dengue hemorrágico en el municipio de Bucaramanga.*
  35. Alejandria M. *Dengue Fever.* En: Clinical Evidence. BMJ Publishing Group Ltd 2005
  36. Wilder Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. N Engl J Med 2005; 353: 924-32.
  37. Bridget A. Wills, MRCP, Nguyen M. Dung, et al. *Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome.* NEJM. 2005; 353: 877-89
  38. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. *Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens.* Clin Infect Dis 1999; 29: 787-94.
  39. WHO. *Management of dengue fever: treatment.* <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/en/024-33.pdf>.
  40. Carcillo J. A; *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock* Critical Care Medicine 2002; 30:6
  41. Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, et al. *Failure of high-dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: a placebo-controlled, double-blind study.* Pediatrics 1993; 92: 111–115.
  42. Sumarmo, Talogo W, Astrin A, et al. *Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome.* Pediatrics 1982; 69: 45–49.
  43. Min M, Tin U, Aye M, et al. *Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome.* Southeast Asian J Trop Med Public Health 1975; 6: 573–579.
  44. Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. *Corticosteroids for treating dengue shock syndrome* (protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
  45. Ministerio de Salud. Resolución 00412 de Febrero de 2000. *Guía de Atención del dengue.*
  46. ASCOFAME – ISS. *Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Dengue y Fiebre Amarilla.* 1998.
  47. WHO (1997) *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*, 2nd edn. World Health Organization, Geneva.
  48. Cao XT, Ngo TN, Wills B, Kneen R. *Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam.* Trop Med Int Health. 2002 Feb;7 (2): 125-32.





Guía 2I  
Guía de atención  
de la leishmaniasis

María Clara Echeverry

Profesor asistente

Jenny Gaona Narváez

Estudiante maestría infecciones y salud en el trópico

Sandra Milena Gualtero Trujillo

Estudiante especialización en infectología

Carlos Agudelo Calderón

Director del proyecto

Rodrigo Pardo

Coordinador

Hernando Gaitán

Coordinador

Pío Iván Gómez

Coordinador

Análida Pinilla Roa

Coordinadora

Juan Carlos Bustos

Coordinador

Claudia Liliana Sánchez

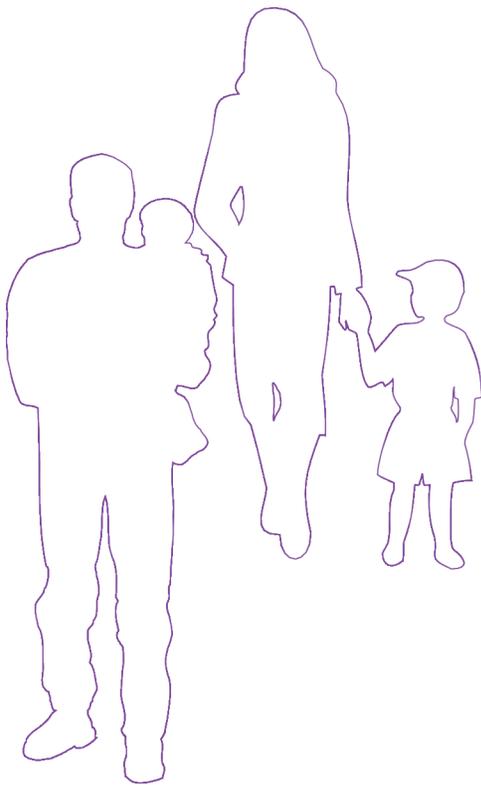
Asistente de Investigación

Francy Pineda

Asistente de Investigación

## Lista de participantes en la socialización

INSTITUCION	NOMBRE
Ministerio de la Protección Social	Julio César Padilla
Ministerio de la Protección Social	Jesús Chacón
Instituto Nacional de Salud	Pilar Zambrano
Instituto Nacional de Salud	Santiago Nicholls
Instituto Nacional de Salud	Cristina Ferro
Instituto Nacional de Salud	Ladys Sarmiento
Instituto Nacional de Salud	Carlos Hernández
Instituto Nacional de Salud	Marcela Mendoza
Instituto Nacional de Salud	Martha Velandia
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta	Sandra Muvdi
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta	Sandra Moreno
Organización Panamericana de la Salud	Martha Saboyá
Centro Internacional de Entrenamiento e Investigación Médica (CIDEM)	María Consuelo Miranda
Fundación para la Atención y el Diagnóstico de Enfermedades Retrovirales (FADER) Consortio de Investigaciones Biológicas (CIBIC)	Jaime Soto
Universidad Nacional	María Clara Echeverry
Universidad Nacional	Consuelo López
Universidad Nacional	Yenny Gaona
Universidad Nacional	Michel Faizal
Universidad Nacional	Claudia Sánchez
Universidad Nacional	Édgar Rojas
Universidad Nacional	Rodrigo Pardo
Universidad de Antioquia	Iván Darío Vélez
Universidad de la Sabana	Gerzaín Rodríguez

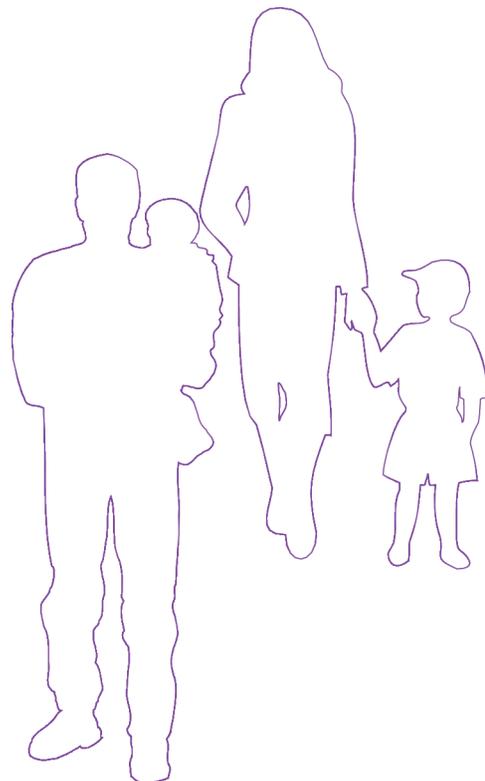


# I. Contenido

	Página
1. Introducción .....	181
2. Metodología .....	181
3. Justificación .....	182
4. Objetivo .....	183
5. Epidemiología .....	183
5.1. Factores condicionales y determinantes de la transmisión ...	183
5.2. Ciclos de transmisión de la leishmaniasis .....	184
6. Factores de protección .....	188
7. Definición de la enfermedad .....	189
8. Población objeto .....	189
9. Características de la atención .....	190
9.1 Leishmaniasis cutánea .....	190
9.2 Leishmaniasis mucosa .....	192
9.3 Leishmaniasis visceral .....	194
9.4 Tratamiento .....	197
9.4.1 Primer nivel de atención .....	197
9.4.2 Nivel de referencia .....	203
9.4.3 Mayor nivel de complejidad .....	204
10. Actividades de vigilancia en salud pública .....	206
10.1 Objetivo .....	206
10.2 Leishmaniasis cutánea .....	207
11. Flujogramas .....	208
Bibliografía .....	211

**Tablas**

<b>Tabla 1.</b> Grados de recomendación y niveles de evidencia .....	182
<b>Tabla 2.</b> Vectores de leishmaniasis en Colombia .....	185
<b>Tabla 3.</b> Incidencia leishmaniasis cutánea en Colombia 2000-2005	187
<b>Tabla 4.</b> Administración de las sales antimoniales pentavalentes en el tratamiento de la leishmaniasis .....	199
<b>Tabla 5.</b> Administración del isotianato de pentamidina (pentacarinat <sup>R</sup> ). Vía de administración intramuscular .....	204
<b>Tabla 6.</b> Administración de la anfotericina B en la leishmaniasis mucosa y visceral.....	206



## 1. Introducción

La leishmaniasis es un problema creciente de salud pública en el contexto mundial. En Colombia, la situación es de alarma debido al incremento de casos de leishmaniasis cutánea que se viene registrando desde 2003 y el cambio en el patrón epidemiológico dado por la aparición de nuevos focos, el proceso creciente de domiciliación y urbanización del ciclo de transmisión.

Este conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia permitirá a los diferentes usuarios obtener información acerca de la enfermedad, las formas de diagnóstico y tratamiento para un adecuado manejo del paciente. Cada paciente debe ser evaluado en particular y el clínico definirá si requiere de evaluación y tratamiento por parte de otros especialistas.

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Éstas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica, como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

## 2. Metodología

Se elaboró una estrategia participativa que incluyó la realización de búsquedas sistemáticas, analizando su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado. En breve, para la construcción de la guía se consultaron las siguientes fuentes electrónicas de información biomédica: MEDLINE® (desde su aparición hasta junio de 2005), LILACS® (desde su aparición hasta junio del 2005), el COCHRANE

Controlled Trials Register (CCTR, Número I, 2000). Asimismo, la búsqueda se complementó con una manual en artículos de revisión recuperados de revisiones sistemáticas, narrativas y los consensos de la OPS. Para minimizar los sesgos de publicación, se adelantaron averiguaciones con autoridades académicas en busca de información no publicada. Se realizó un análisis cualitativo de la información ponderado por la calidad metodológica, tanto de las fuentes primarias como del soporte bibliográfico de revisiones y consensos, para elaborar las conclusiones. Para esta actualización se utilizó la metodología de clasificación de la evidencia en niveles de evidencia y grados de recomendación utilizada (Tabla I).

**Tabla 1**  
**Grados de recomendación y niveles de evidencia**

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/ ECA individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

Sackett DL, Haynes, RB, Guyatt GH, Tugwell, P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.

\* ECA: Ensayo clínico y aleatorizado

A lo largo del documento se citará la evidencia, enunciando primero el grado de recomendación y, luego, el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia I: (AI).

### 3. Justificación

El número de casos de leishmaniasis cutánea en 2004 alcanzó cinco veces el número notificado en 2000 (I) y se ha documentado la transmisión

urbana de leishmaniasis visceral y cutánea (2). En este período consultaron pacientes con cuadros de leishmaniasis cutánea en todos los departamentos del territorio nacional con excepción de San Andrés Islas (3). La consulta por este cuadro clínico se puede presentar en sitios donde no se da la transmisión del parásito, debido a la gran movilidad de la población colombiana. Por tanto, cualquier médico ejerciendo dentro del territorio nacional debe estar entrenado en el diagnóstico y manejo de esta patología.

La revisión y actualización de la guía elaborada en el año 2000 es un proceso que ha sido adelantado por parte del Ministerio de la Protección Social y la Universidad Nacional de Colombia, con la consulta a expertos de trayectoria en la materia. La metodología de actualización se basó en el análisis de la evidencia publicada y el consenso técnico de los participantes.

## 4. Objetivo

Ofrecer un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno y adecuado que garantice la remisión de las lesiones y la mejoría del cuadro clínico, permita prevenir las complicaciones y secuelas y evite muertes asociadas con cuadros de la forma visceral de la enfermedad.

## 5. Epidemiología

### 5.1 Factores condicionantes y determinantes de la transmisión

La leishmaniasis es una zoonosis resultado del parasitismo a los macrófagos del huésped vertebrado por un protozooario flagelado del género leishmania, introducido al organismo por la picadura de un insecto flebótomo (4). La infección en el hombre se puede dar a partir de parásitos provenientes de un reservorio animal (ciclo zoonótico), o a partir de parásitos que el vector ha tomado de otro hospedero humano (ciclo antroponótico).

Los cuadros clínicos producidos son diversos y dependen de la especie infectante y la inmunidad del hospedero (5). La especie infectante está determinada por el vector que la transmite y, a su vez, la presencia del vector está determinada por las condiciones ecológicas de cada región.

Los vectores de la leishmaniasis en Colombia corresponden al género *Lutzomyia* (6), popularmente conocidos como capotillo, arenilla, pringador.

De este género se han descrito 133 especies en Colombia (7, 8, 9, 10, 11). La distribución geográfica de este género va desde el nivel del mar hasta los 3500 m.s.n.m., sin embargo, el ciclo de transmisión no se mantiene en altitudes superiores a los 1750 msnm (13).

Los hábitos y la bionomía del vector son las determinantes de la dinámica de la transmisión. En la Tabla 2 se describen las principales especies de *Lutzomyia* y las especies de leishmanía con las que se han encontrado infectadas, así como su principal distribución y hábitat. Una revisión más extensa de la distribución geográfica de algunas especies puede ser consultada en Bejarano, 2003 (Tabla 2) (12).

Son factores determinantes y tradicionalmente conocidos de la transmisión de leishmaniasis las relaciones que el hombre establece con el medio ambiente; la deforestación y la presencia de nuevos asentamientos humanos con modificaciones al ambiente que permiten la adaptación de vectores y reservorios de la enfermedad a nuevos hábitat (28). La epidemiología de la leishmaniasis cutánea en Colombia ha presentado modificaciones importantes en los últimos años debido, probablemente, a:

- La adaptación del vector a ambientes intervenidos por el hombre (29, 30)
- El aumento en la circulación de grupos humanos por áreas selváticas
- La acelerada ampliación de la frontera agrícola (31)
- La movilización desordenada y precipitada de grandes grupos de población desde las zonas rurales que establecen asentamientos en comunas y zonas marginadas de la ciudad, en deficientes condiciones higiénicas y con hábitos de convivencia con animales domésticos que atraen y aumentan la población vectorial (35).

En la actualidad, se acepta que existen diferentes ciclos de transmisión con condiciones eco-epidemiológicas específicas en cada uno de ellos. (13, 32).

## 5.2 Ciclos de transmisión de la leishmaniasis

### a. La leishmaniasis cutánea zoonótica de transmisión selvática

Se da por la interacción del humano con el vector infectado, cuando el primero penetra en focos de transmisión que son mantenidos por reser-

**Tabla 2**  
**Vectores de leishmaniasis en Colombia**

Lutzomyia	Leishmania/Cuadro Clínico	Hábitat (Rango altitudinal)	Ref.
<i>Lutzomyia longipalpis</i>	<i>Leishmania infantum</i> /L.V*	Rocas, cuevas, vegetación selvática, área peridoméstica. A nivel urbano y rural en gallineros e intradomiciliaria	(8, 14, 30)
<i>Lutzomyia (verrucarum) evansi</i>	<i>Leishmania infantum</i> /L.V*	Arbustos, troncos ahuecados, peri domicilio, intradomiciliaria a nivel urbano y rural (0 a 300 m.s.n.m.)	(2, 8, 12, 15)
<i>Lutzomyia (helcocyrtomyia) hartmanni</i>	<i>Leishmania sp</i>	Vegetación selvática, madrigueras, troncos de árboles, plantaciones de café	(8, 16, 34)
<i>Lutzomyia (verrucarum) spinicrassa</i>	<i>Leishmania braziliensis</i> /L.C** y L.M.C***	Vegetación selvática: huecos en troncos de árboles, plantaciones de café. Hallada en zona periurbana (218 a 1690 m.s.n.m.)	(8,12)
<i>Lutzomyia (nyssomyia) trapidoi</i>	<i>Leishmania panamensis</i> /L.C** y L.M.C***	Troncos de árboles, árboles ahuecados y madrigueras a nivel selvático	(8, 17, 18, 34)
<i>Lutzomyia (nyssomyia) umbratilis</i>	<i>Leishmania guyanensis</i> /L.C**	Troncos de árboles	(8,16)
<i>Lutzomyia (Lutzomyia) gomezi</i>	<i>L. braziliensis</i> y <i>L. panamensis</i> /L.C** y L.M.C***	Urbano peridomicilio, selvático en troncos ahuecados, madrigueras, y rural en peri domicilio y plantaciones de café.	(2, 6, 8, 17, 19, 34)
<i>Lutzomyia (verrucarum) ovallesi</i>	<i>L. braziliensis</i> /L.C** y L.M.C***	Trococ de árboles, árboles ahuecados a nivel selvático y en plantaciones de café a nivel rural (3-2160 m.s.n.m.)	(6, 8, 12, 20, 27, 34)
<i>Lutzomyia (psychodopygus) panamensis</i>	<i>L. panamensis</i> /L.C** y L.M.C***	Intradomiciliaria, plantaciones de café. Selvático en troncos de árboles.	(2, 8, 17, 21, 25)
<i>Lutzomyia (verrucarum) longiflocosa</i>	<i>L. braziliensis</i> /L.C** y L.M.C***	Plantaciones de café, troncos ahuecados (900- 2110 m.s.n.m.)	(8, 12, 22, 23, 24)
<i>Lutzomyia (verrucarum) youngi</i>	<i>L. braziliensis</i> /L.C** y L.M.C***	Plantaciones de café, intradomiciliaria, a nivel rural en área peridoméstica. Selvático también (990-1850 m.s.n.m.)	(8, 12, 25, 34)
<i>Lutzomyia (helcocyrtomyia) scorzai</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> L.C**/LMC***	Selvático en troncos de árboles y plantaciones de café	(8, 25)
<i>Lutzomyia (Lutzomyia) lichi</i>	<i>L. braziliensis</i> L.C**/L.M.C***	Trococ de árboles, árboles ahuecados a nivel selvático y en plantaciones de café a nivel rural	(8, 25, 26)
<i>Lutzomyia colombiana</i>	<i>L. mexicana</i> y <i>L. barziliensis</i> . L.C.**/L.M.C.***	Plantaciones de café (100-2700 m.s.n.m.)	(12, 16, 27)

\* Leishmaniasis visceral

\*\* Leishmaniasis cutánea

\*\*\* Leishmaniasis mucocutánea

La leishmaniasis es una zoonosis resultado del parasitismo a los macrófagos del hospedero vertebrado por un protozooario flagelado del género leishmania, introducido al organismo por la picadura de un insecto flebótom.

rios de hábitat selvático. Estos casos se presentan de manera predominante entre personas de edad adulta, preferiblemente varones, que por sus actividades laborales deben penetrar en áreas selváticas húmedas, que son deforestadas y alteradas al paso del humano. El porcentaje de casos debidos a este tipo de transmisión no se conoce con precisión. Se inculpan como reservorios de *leishmania sp* en el ámbito selvático en Colombia a: *choloepus hoffmani* (perezoso de dos dedos) (21, 16), *bradypus griseus* (perezoso de tres dedos) (17), posiblemente roedores del género

*proechimys sp* (33). (rata espinosa) y cánidos del género *procyon sp* (el mapache o zorra manglera).

## **b. La leishmaniasis cutánea zoonótica y antroponótica de transmisión peridoméstica**

Se presenta a nivel rural por la adaptación de los vectores a los ambientes domiciliarios (25), peridomiciliarios (2). El vector habita y se reproduce en cultivos (34) y criaderos de animales (35) en cercanía de las casas, facilitando su interacción con cualquier miembro del núcleo familiar lo que produce casos de leishmaniasis cutánea en mujeres y niños con mayor frecuencia que lo observado anteriormente. Asimismo, la domiciliación del vector con hábitos de picadura intradomiciliaria (2, 25) incrementa el riesgo para todos los grupos etáreos (36, 51, 52).

Podrían actuar como reservorios de importancia en este ciclo de transmisión y ser los responsables del mantenimiento de focos domésticos y peridomésticos *melanomys caliginosus* (ratón silvestre), *microryzomys minutus* (ratón enano), *ratus rattus* (rata), *sylvilagus brasiliensis* (conejo de páramo), *didelphis marsupialis* (chucho, fara, runcho), *micoureus demerarae* (comadreja cenicienta, marmosa), (37) *canis familiaris* (38) (perro) y el hombre (39).

## **c. La leishmaniasis cutánea urbana**

En los departamentos de Sucre (2, 40), Santander (41) y Cundinamarca (42) se ha reportado la ocurrencia de casos de leishmaniasis cutánea urbana asociados con la presencia del vector.

En los perímetros urbanos de municipios de otros departamentos como el Putumayo (43) y Antioquia (44) también se ha encontrado el vector.

#### *Incidencia de leishmaniasis cutánea en Colombia 2000-2005*

A partir de 2003 se observó un incremento en el número de caso de leishmaniasis cutánea con notificación de casos en todos los departamentos del territorio nacional a excepción de San Andrés Islas. Los departamentos con las mayores tasas de transmisión por 100.000 habitantes para este período están consignados en la Tabla 3.

**Tabla 3**  
**Incidencia leishmaniasis cutánea en Colombia 2000-2005**

Dpto.	Tasa/100.000 hab.	Dpto.	Tasa/100.000 hab.
Guaviare	127,4	Vichada	18,9
Tolima	58,9	Antioquia	18,1
Caquetá	58,7	Boyacá	18,2
Putumayo	31,9	Vaupés	16,3
N. Santander	30,4	Caldas	16,4
Risaralda	29,9	Guainía	15,3
Amazonas	22,0	Cundinamarca	14,8
Chocó	21,9	Meta	15,0
Santander	21,7	Nariño	14,8

#### *Incidencia de leishmaniasis visceral en Colombia 2000-2005*

A diferencia de la leishmaniasis cutánea, la leishmaniasis visceral está más restringida a ciertas áreas en el país. El mayor número de casos de leishmaniasis visceral se presentó en los departamentos de Córdoba, Sucre, Bolívar, Tolima y Huila. Los focos de transmisión de la leishmaniasis visceral (ver mapa anexo) se mantienen gracias a *lutzomyia longipalpis* principal vector del centro del país (14) y *lutzomyia evansi* (2, 45), vector en la costa Caribe. Los reservorios de mayor importancia son el *didelphis marsupialis* (chicho, fara, runcho) (14, 48, 49) *canis familiares* (perro) (14, 48, 49) y el hombre (51, 52).

El fenómeno de urbanización de la leishmaniasis no es exclusivo de la leishmaniasis cutánea, la presencia de *l. evansi* (2, 50) en domicilio y peridomicilio de pacientes que sufrieron leishmaniasis visceral de transmisión urbana en la ciudad de Sincelejo obliga a estar alerta ante la existencia de focos de transmisión peridomésticos de leishmaniasis visceral en el sector urbano en Colombia. La población que padece leishmaniasis visceral en Colombia

es principalmente menor de cinco años, no obstante está documentado que en los focos de transmisión entre 51 y 75% de la población presenta pruebas serológicas reactivas para *leishmania infantum* (14, 51, 52). Esto permite pensar que se presentan cuadros asintomáticos o subclínicos. También hay que estar atentos a la presentación de casos por reactivación o primoinfección en pacientes con compromiso de la inmunidad mediada por células, como los pacientes infectados por VIH residentes o con antecedente de residencia en focos endémicos.

## 6. Factores de protección

La presentación de cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis requiere que se trate de precisar a través de la historia clínica y de la coordinación con las dependencias de salud pública, el sitio donde el paciente contrajo la infección. Esto le dará una idea al médico sobre las medidas de protección específicas a implementar acordes con el ciclo epidemiológico de transmisión de la región. Como se describió anteriormente, las diferentes especies de vectores tienen hábitos de picadura y hábitat distintos, que condicionan la efectividad de implementar medidas de protección generales.

Se ha documentado en la literatura las siguientes medidas de protección, pero la efectividad de las mismas es objeto de discusión. Se debe recordar que la leishmaniasis es una enfermedad con implicaciones en salud pública que se debe enfrentar con medidas que trasciendan el individuo (53).

- a. Medidas de protección cuando se penetra temporalmente en focos de transmisión selvática de leishmaniasis cutánea:
  - Protección personal mediante el uso de prendas de vestir que cubran las extremidades del cuerpo (28)
  - Uso de prendas impregnadas con insecticida/repelente (54)
  - Utilización de toldillos impregnados con piretroides (deltametrina o lambda-cyhalothrina). Las especificaciones de impregnación se encuentran en el manual de lucha contra la leishmaniasis visceral de la OMS (55)
  - Permanencia entre el toldillo durante el tiempo de mayor actividad de los vectores (5-11 p.m. y amanecer)
  - Uso de repelentes y jabones repelentes en zonas descubiertas reponiéndolo cada 3 a 4 horas (55).

- b. Medidas de protección en focos de transmisión peridoméstica de leishmaniasis cutánea y visceral zoonótica (57):
- Vigilancia de sintomatología en perros, siguiendo las recomendaciones consignadas en el manual de lucha contra la leishmaniasis visceral de la OMS, coordinando la detección y sacrificio de perros infectados con las autoridades de salud pública. Se debe tener en cuenta que el sacrificio de los perros infectados no se puede implementar como medida única (58)
  - Rociamiento de cocheras, establos, vivienda de animales con deltametrina o lambdacyhalothrina (35, 59)
- c. Medidas de protección en focos de transmisión intradomiciliaria de leishmaniasis cutánea y visceral zoonótica o antroponótica (55):
- Utilización de toldillos impregnados (deltametrina o lambdaci-alotrin) (60)
  - Fumigación de paredes de las viviendas con insecticidas de acción residual (59, 61)
  - Colocación de mallas protectoras y mallas metálicas en puertas y ventanas. (62)

## 7. Definición de la enfermedad

Las leishmaniasis son zoonosis que pueden afectar la piel, las mucosas o las vísceras, resultado del parasitismo de los macrófagos por un protozooario flagelado del género leishmanía, introducido al organismo por la picadura de un insecto flebotómico. Las presentaciones clínicas de la enfermedad varían de acuerdo con la especie de leishmanía, la respuesta inmune del hospedero y el estado evolutivo de la enfermedad (5). Son formas de presentación clínica de leishmaniasis: la forma cutánea, la forma mucosa o mucocutánea y la forma visceral.

## 8. Población objeto

Población que reside o que circula por áreas endémicas de leishmaniasis y todas las personas con diagnóstico de cualquiera de las formas de esta enfermedad.

## 9. Características de la atención

### 9.1 Leishmaniasis cutánea (Flujograma 1)

#### 9.1.1 Descripción clínica

Las formas clínicas varían desde lesiones cerradas como pápulas, nódulos y placas (5, 13, 63, 64) que pueden ser de aspecto verrugoso hasta las formas ulceradas. En Colombia, la presentación más frecuente es la úlcera indolora con compromiso linfangítico y adenopatía regional (13).

La úlcera típica es redondeada, de bordes elevados, eritematosos, acordonados, con centro granulomatoso limpio y base infiltrada. Regularmente, son indoloras y de crecimiento lento. Cuando hay sobreinfección bacteriana se tornan dolorosas, de fondo sucio, secreción purulenta, recubiertas por costra de aspecto melisérico, eritema en su periferia y signos inflamatorios locales. Se pueden presentar como lesiones únicas o múltiples y, ocasionalmente, se presentan como lesiones erisipeloides (64).

La enfermedad puede tornarse crónica luego de doce semanas sin cierre de la úlcera o con la transformación de la misma en una placa verrugosa de bordes elevados recubiertos con escamas o costras que coinciden con los bordes de la cicatriz de la lesión inicial.

#### 9.1.2 Diagnóstico

Se requiere elaborar una historia clínica minuciosa que permita establecer un plan diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los pacientes con sospecha de leishmaniasis.

En la historia clínica se deben consignar los datos personales de edad, género, procedencia, escolaridad y ocupación; las características de las lesiones, el tiempo de evolución y complicaciones del cuadro clínico; los antecedentes epidemiológicos, patológicos, alérgicos y farmacológicos. Un examen físico completo incluyendo rinoscopia y registro del área de las lesiones y su localización exacta. También es importante explorar durante el interrogatorio la disposición del paciente para adherirse al tratamiento.

Ante la sospecha clínica de leishmaniasis es necesario visualizar el parásito para corroborar el diagnóstico. Para ello existen diversos métodos.

### 9.1.3 Métodos diagnósticos: Evaluación paraclínica

#### a. Examen directo

Es un método rápido, económico y de fácil realización en unidades de salud con recursos mínimos. Su sensibilidad varía de acuerdo con el tiempo de evolución de la lesión (a menor tiempo de evolución mayor sensibilidad) y de acuerdo con la técnica de la toma y coloración de la muestra, la capacitación del personal que realiza su lectura y el interés que se tenga por parte de la entidad y de quien lee las láminas. En general, puede decirse que la sensibilidad del examen directo es de 85% a 90% en pacientes cuya enfermedad no supere los cuatro meses de evolución y siempre y cuando el examen sea tomado de la manera adecuada. Se recomienda la toma de más de una muestra de una misma lesión, como mínimo tres preparaciones tanto del borde activo como del centro de la úlcera, lo cual aumenta la sensibilidad (65). Las lesiones crónicas se deben diagnosticar por aspirado y se recomienda el cultivo del mismo (66). Si la úlcera presenta signos de sobreinfección bacteriana, se debe administrar tratamiento antibiótico durante cinco días previo a la realización del examen directo.

#### b. Biopsia de piel

Es un procedimiento útil en el estudio de las leishmaniasis y debe llevarse a cabo después de que se realizaron de manera adecuada por lo menos dos exámenes directos, cada uno con tres tomas y su resultado fue negativo. Su utilidad, además, radica en:

- Establecer un diagnóstico concluyente al demostrar los parásitos
- Determinar otros procesos con los cuales se confunde la enfermedad clínicamente
- Sugerir el diagnóstico de leishmaniasis, aún si los organismos no son demostrables por microscopía
- Procesar por métodos de detección de ADN parasitario con una sensibilidad mayor a 70% (67, 68).

#### c. Exámenes previos al inicio del tratamiento

- I. Debido a los efectos secundarios del antimonio pentavalente sobre el hígado, páncreas, riñón y corazón, se debe:

- Realizar electrocardiograma previo al inicio del tratamiento en pacientes mayores de 45 años (13, 69, 70, 71)
- Ante la sospecha clínica de alguna alteración hepática o renal se deben solicitar aminotransferasas (TGO y TGP), fosfatasa alcalina, amilasa, creatinina, lipasas, BUN y parcial de orina.

## 2. Diagnóstico diferencial de leishmaniasis cutánea

Entre los diagnósticos diferenciales de la leishmaniasis cutánea deben considerarse:

- Lesiones ulcerosas: úlceras traumáticas, úlceras vasculares, piógenas, esporotricosis fija y linfangítica, paracoccidioidomicosis, TBC cutánea, úlceras por micobacterias atípicas, pioderma gangrenoso y tumores malignos ulcerados
- Lesiones papulosas, nodulares o en placas: picaduras de insecto con formación de granuloma, lepra, sarcoidosis, psoriasis
- Lesiones verrugosas: cromomicosis, tuberculosis verrugosa, histoplasmosis, lobomicosis, carcinomas espinocelulares
- Formas linfangíticas: esporotricosis, úlceras por micobacterias atípicas.

## 9.2 Leishmaniasis mucosa (Flujograma 2)

### 9.2.1 Descripción clínica

La leishmaniasis mucosa o mucocutánea es una forma de leishmaniasis que ocurre como resultado de la diseminación linfohematógena del parásito y se puede presentar de manera simultánea (72, 73), con las lesiones cutáneas o en el período de los dos a tres años siguientes de las lesiones en piel. Afecta las mucosas de las vías áreas superiores, nariz, faringe, boca, laringe, traquea. De 3 a 5% de los pacientes con leishmanía cutánea pueden desarrollar lesiones mucosas (13). Cerca del 50% de los casos se manifiesta durante los dos primeros años posteriores a la aparición de la úlcera cutánea inicial. Una cicatriz antigua se encuentra en 90% de los casos de leishmaniasis mucosa.

La sintomatología inicial está dada por hiperemia nasal, nodulaciones, rinorrea y posterior ulceración. El sitio más frecuente de las lesiones es la mucosa del tabique nasal.

Las lesiones se acompañan de sensación de congestión, obstrucción y prurito nasal, epistaxis, rинorrea serohemática, salida de costras; puede comprometer otras mucosas faríngea, laríngea, paladar y labios (5, 74). En el examen físico de la piel que recubre la nariz y región malar se pueden encontrar alteraciones eritematosas y piel de naranja. La rinoscopia revela eritema y edema de la mucosa del tabique nasal, úlceraciones, perforación y destrucción del tabique y de los tejidos blandos. Sus principales complicaciones son las lesiones crónicas, progresivas y deformantes que por falta de un diagnóstico oportuno producen graves malformaciones.

### 9.2.2 Diagnóstico

Se requiere elaborar una historia clínica minuciosa que permita establecer un plan diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los pacientes con sospecha de leishmaniasis.

En la historia clínica se deben consignar los datos personales de edad, género, procedencia, escolaridad y ocupación; las características de la lesiones, el tiempo de evolución y complicaciones del cuadro clínico; los antecedentes epidemiológicos, patológicos, alérgicos y farmacológicos; un examen físico completo incluyendo rinoscopia y registro del área de las lesiones y su localización exacta. También es importante explorar durante el interrogatorio la disposición del paciente para adherirse al tratamiento.

#### 9.2.2.1 Métodos diagnósticos: Evaluación paraclínica

##### a. *Biopsia de mucosa nasal*

Está indicada y debe practicarse en todo caso de leishmaniasis mucosa, en el nivel especializado por un médico entrenado o por otorrinolaringólogos con experiencia en estos procedimientos.

##### b. *Pruebas serológicas*

Las pruebas serológicas para detección de anticuerpos circulantes por los diferentes métodos, como inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA tienen una sensibilidad limitada pero son útiles como prueba confirmatoria.

### c. *Prueba de Montenegro o intradermorreacción*

Es una prueba complementaria pero no es prueba diagnóstica ya que en pacientes provenientes de zona con alta transmisión de leishmaniasis se presenta respuesta positiva, sin que necesariamente esto implique que padezca la enfermedad. En caso de observar la lesión de la mucosa una reacción de Montenegro positivo orienta para la realización de la biopsia y la remisión del paciente a nivel especializado.

### d. *Exámenes previos al inicio del tratamiento*

Debido a los efectos secundarios de antimonio pentavalente sobre el hígado, riñón, páncreas y corazón, se deben realizar los exámenes recomendados en el numeral (9, 4).

## 2. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la leishmaniasis mucosa incluye (75):

- Perforación banal del tabique nasal
- Úlcera traumática, lesiones secundarias al uso de vasoconstrictores, aspiración crónica de cocaína
- Lepra lepromatosa, paracoccidiodomicosis, lues tardía, tuberculosis orificial histoplasmosis, rinosporidiosis, esporotricosis
- Linfoma angiocéntrico de la línea media, rinoscleroma, granulomatosis de Wegener.

## 9.3 Leishmaniasis visceral (Flujograma 3)

### 9.3.1 Descripción clínica

La leishmaniasis visceral es una enfermedad de progresión lenta del sistema retículo endotelial. Se caracteriza por fiebre, esplenomegalia y/o hepatomegalia, poliadenopatías, anemia, leucopenia, trombocitopenia y debilidad progresiva. La fiebre tiene comienzo gradual o repentino, es persistente e irregular. Se puede presentar diarrea e infecciones respiratorias. En estudios de foco se ha determinado la presencia de cuadros subclínicos dados por leve pero persistente hepatomegalia que pueden evolucionar hacia la resolución espontánea (76). Pero, una vez instalado el cuadro clínico de leishmaniasis visceral, su progresión es mortal en caso de no recibir tratamiento.

La puerta de entrada del parásito al hombre o a los animales es la piel, a través de la picadura del vector. De donde por mecanismos que son desconocidos migran a hígado, médula ósea y bazo, alterando la arquitectura esplénica y produciendo reacciones granulomatosas autolimitadas a nivel hepático (77). Su diagnóstico siempre debe confirmarse con la identificación parasitológica en todo paciente con antecedentes epidemiológicos (edad usualmente menor de cinco años y malnutrición) (78) y cuadro clínico característico: síndrome febril o esplenomegalia o hepatomegalia, ocasionalmente con linfadenopatías) (79).

### 9.3.2 Diagnóstico

Se requiere elaborar una historia clínica minuciosa que permite establecer un plan diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los pacientes con sospecha de leishmaniasis.

En la historia clínica se deben consignar los datos personales de edad, procedencia, los síntomas, el tiempo de evolución y complicaciones del cuadro clínico; los antecedentes epidemiológicos, patológicos, alérgicos y farmacológicos; un examen físico completo por sistemas. En caso de un cuadro clínico compatible con leishmania visceral, el paciente debe ser hospitalizado.

#### 9.3.2.1 Métodos diagnósticos: evaluación paraclínica

##### a. Cuadro hemático y tiempos de coagulación

Se encuentran alteraciones hematológicas consistentes en anemia, leucopenia y trombocitopenia.

##### b. Examen parasitológico directo mediante aspirado de médula ósea

Estudio diagnóstico para la comprobación de leishmaniasis visceral mediante la observación de los amastigotes en el aspirado por punción de la médula ósea. Procedimiento que se debe realizar por personal con entrenamiento en instituciones de segundo o tercer nivel de atención.

##### c. Examen parasitológico directo mediante aspirado de bazo

La punción del bazo presenta un mayor número de parásitos, facilitando el diagnóstico de la enfermedad, pero se corre el peligro de causar hemorragias internas, a veces mortales, si el procedimiento no es el adecuado o es

En la historia clínica se deben consignar los datos personales de edad, procedencia, los síntomas, el tiempo de evolución y complicaciones del cuadro clínico; los antecedentes epidemiológicos, patológicos, alérgicos y farmacológicos; un examen físico completo por sistemas.

practicado por personal no entrenado. Por lo cual se recomienda ser adelantado por personal con entrenamiento en instituciones de segundo o tercer nivel de atención previa evaluación de tiempos de coagulación y recuento de plaquetas.

d. *Detección de anticuerpos*

Es un método diagnóstico de apoyo que sigue en importancia al parasitológico directo. Su positividad indica la respuesta humoral del huésped ante la presencia del parásito con una sensibilidad mayor a 90% (80). Puede presentar reacciones cruzadas débiles con leishmaniasis cutánea, mucosa y la enfermedad de Chagas.

e. *Reacción de Montenegro*

Ésta es siempre negativa durante la fase activa de la enfermedad y, generalmente, se hace positiva entre tres y seis meses después de terminado el tratamiento. Es una prueba útil para el seguimiento del paciente y se recomienda aplicarla tanto antes de iniciar el tratamiento como en el seguimiento posterior.

### 9.3.2.2 Diagnóstico diferencial

La leishmaniasis visceral debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales de todo síndrome febril prolongado con esplenomegalia. Las entidades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen:

- El síndrome de esplenomegalia tropical (esplenomegalia malárica hiperreactiva)
- La TBC con compromiso del bazo, la sífilis visceral con hepatoesplenomegalia
- La tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)
- La brucelosis, la salmonelosis, la septicemia, la endocarditis bacteriana, la histoplasmosis sistémica
- Los linfomas, las leucemias y otras neoplasias, las anemias hemolíticas y la sarcoidosis.

## 9.4 Tratamiento

### 9.4.1 Primer nivel de atención

En el primer nivel de atención se debe administrar el tratamiento a los pacientes con confirmación por frotis o de otro procedimiento diagnóstico de leishmaniasis cutánea o mucosa, suministrando los medicamentos de primera elección en pacientes que no presenten alteraciones cardíacas, hepáticas o renales.

#### 9.4.1.1 Medicamentos de primera elección

Ningún esquema de tratamiento tópico ha dado resultados comparables en el tratamiento de elección (81, 82, 83, 84).

Los tratamientos de primera elección para las diferentes formas clínicas de leishmaniasis son las sales de antimonio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) (85, 86, 87) como el antimoniato de N-metil glucamina (glucantime<sup>®</sup>) y el estibogluconato de sodio (pentostam<sup>®</sup>) (88). Ambas drogas son de similar eficacia (89).

Antes de iniciar el tratamiento, todo paciente deberá evaluarse clínica y paraclínicamente para descartar alteraciones cardíacas, hepáticas o renales. A los individuos mayores de 45 años y a quienes se les detecten alteraciones clínicas, deberá practicárseles: electrocardiograma, pruebas de función renal, pancreática y hepática.

Dado que en los casos de leishmaniasis cutánea y mucosa el tratamiento debe hacerse en forma ambulatoria, sistémica y prolongada, éste deberá efectuarse bajo supervisión del personal de los servicios de salud para garantizar la adherencia al tratamiento. Las fallas en el tratamiento se deben, primordialmente, a la administración de dosis subterapéuticas (90).

Se debe adelantar supervisión clínica por parte del médico tratante una vez por semana durante el período que dure el tratamiento, para evaluar la progresión en la respuesta y la presentación de signos clínicos de alteración hepática, renal o cardíaca.

Al considerar el esquema terapéutico óptimo para leishmaniasis cutánea nos remitimos a los estudios de la literatura y a las pautas de la OMS que recomiendan una dosis única diaria de antimonio pentavalente de 20 mg/kg de peso/día durante 20 días, sin dosis límite, lo que garantiza 90 a 95% de curación.

Actualmente, se adelantan ensayos clínicos con miltefosine cuya presentación comercial en Colombia corresponde a impavido® cápsulas de 50 mg. En una serie de pacientes colombianos se alcanzaron tasas de curación de 94% con una dosis de 2 a 2.2 mg/kg/día durante tres a cuatro semanas (91). En otro estudio de 68 pacientes colombianos, sin documentar claramente la especie infectante, las tasas de curación (entendida como ausencia de parásitos en la lesión y reepitelización de la lesión luego de seis meses de tratamiento) con un esquema de 2.5mg/kg/día por 28 días fue de 91%. En el mismo estudio en pacientes guatemaltecos infectados con *leishmania braziliensis* (92) siguiendo el mismo esquema la tasa de curación fue menor a 54%. El miltefosine ha demostrado ser efectivo y seguro en el tratamiento de leishmaniasis visceral en la India (93, 94), pero al comparar la efectividad in vitro entre aislamientos de *leishmania donovani* (productora de leishmaniasis visceral en el Viejo Mundo) y especies productoras de leishmaniasis cutánea en Perú (*L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. guyanensis*) la efectividad es menor en especies del Nuevo Mundo (95). En el estudio más reciente publicado en Colombia (92) se recomienda el uso de miltefosine en casos de leishmaniasis cutánea producida por *leishmania panamensis* exclusivamente, lo cual es imposible de establecer en un primer nivel de atención y es una recomendación a tener en cuenta por los niveles de referencia. Por lo expuesto, se deben plantear nuevos ensayos clínicos que permitan establecer la efectividad de este promisorio tratamiento para las formas clínicas de leishmaniasis que se presentan en nuestro país.

#### 9.4.1.2 Vías de administración

La vía de administración de las sales antimoniales pentavalentes debe ser parenteral: intramuscular o intravenosa. Aplicada en una sola dosis y el medicamento sobrante no se puede guardar para ser empleado en la dosis del día siguiente por el riesgo de contaminación. La aplicación intravenosa se debe hacer por infusión, diluyendo la cantidad de antimonial en diez veces su volumen en DAD 5% o SSN y pasando tal mezcla en dos horas bajo supervisión de personal de salud (13).

No debe ser utilizada la vía intradérmica (intralesional) ya que puede ocasionar recidivas.

La presentación del antimonio de N-metil glucamina (glucantime®) es de ampollas de 5 ml con una concentración de antimonio pentavalente

(Sb<sup>5+</sup>) de 8I mg/ml, lo que se traduce en una cantidad de antimonio de N-metil glucantime - glucantime<sup>R</sup> de 405 mg de Sb<sup>5+</sup> por ampolla. El estibogluconato de sodio (pentostam<sup>®</sup>) viene a una concentración de Sb<sup>5+</sup> de 100 mg/ml.

*Importante:* debe tenerse en cuenta que la dosis diaria debe calcularse de acuerdo con el contenido de antimonio pentavalente (Sb<sup>5+</sup>), no de la sal. El glucantime viene desde 2001 en 405 mg/ampolla y no en 425; esto representa una diferencia de 5% en el contenido, diferencia que puede ser muy significativa a la hora de inducción de resistencia pues disminuciones entre 3 y 13% pueden ser responsables de fallas terapéuticas (90).

**Tabla 4**  
**Administración de las sales antimoniales pentavalentes en el tratamiento de la leishmaniasis**

Forma clínica	Cutánea	Mucosa(96)	Visceral
Dosis de antimonio pentavalente (SB5+)	20 mg/ kg /día	20 mg/ kg /día	20 mg/ kg /día
Vía de administración	IM/IV(ver 6.1.1.1)	IM/IV(ver 6.1.1.1)	IM/IV(ver 6.1.1.1)
Frecuencia	Diaria	Diaria	Diaria
Duración del tratamiento	20 días	28 días	28 días

### 9.4.1.3 Cálculo de la posología de las sales antimoniales pentavalentes, según el peso

Cantidad de glucantime a inyectar por día ajustado por peso del paciente para evitar subdosificaciones:

Ejemplo:

Peso en kilos x 0.247 = cantidad de mililitros (cm<sup>3</sup>)

Paciente de 65 kilos x 0,247 = 16ml cada día.

El 0,247 resulta de dividir 20 mg/kg/día por el contenido de antimonio que aparece anotado en la etiqueta de registro del fármaco en Colombia (en este caso 8I mg/ml).

Cantidad de antimonio de sodio a inyectar por día ajustado por peso del paciente para evitar subdosificaciones:

Peso en kilos x 0.2 = cantidad de mililitros/día.

Ejemplo:

Paciente de 65 kilos x 0,2 = 13 ml/día.

El 0,2 resulta de resulta de dividir 20 mg/kg/día por el contenido de antimonio que aparece anotado en la etiqueta de registro del fármaco en Colombia (en este caso 100 mg/ml).

#### *Efectos secundarios indeseables*

Las reacciones adversas más comunes incluyen dolor en el sitio de aplicación intramuscular, vómito, náuseas, elevación de transaminasas, mialgias, artralgias, fatiga, nefrotoxicidad, cefalea y, en menor frecuencia, reacciones de hipersensibilidad, pancreatitis y arritmias ventriculares.

Son frecuentes las alteraciones electrocardiográficas, en algunas series de pacientes la inversión o aplanamiento de la onda T y elevación del segmento ST se ha reportado entre 4 y 56%, el alargamiento del QT y la presencia de arritmias supraventriculares y ventriculares se ha encontrado hasta en 5%. Con algunos reportes de casos de falla cardíaca, torsade de pointes y muerte asociada a fibrilación ventricular (70, 71, 97, 98).

Están contraindicados en el embarazo y no deben ser usados en pacientes con problemas cardíacos, hepáticos, renales o pancreáticos.

El tratamiento debe suministrarse bajo supervisión médica y, en caso de signos de intolerancia, como ictericia, manifestaciones cardíacas o alteraciones renales debe suspenderse de inmediato.

#### Tratamiento de casos especiales:

- Embarazadas: no suministrar glucantime®, estibogluconato ni ninguna forma de antimonio. Usar calor local (compresas calientes, sin sensación de quemadura durante cinco minutos, tres veces al día) y esperar hasta después del parto para iniciar el tratamiento. En casos severos o extensos, remitir nivel de referencia
- Pacientes con alteraciones en electrocardiograma: no suministrar glucantime®, estibogluconato ni ninguna forma de antimonio. Remitir a nivel de referencia
- Criterios de remisión al nivel de referencia

Se remitirá al nivel de referencia en los siguientes casos:

- Pacientes con diagnóstico o sospecha de leishmaniasis visceral
- Mujeres embarazadas con lesiones cutáneas extensas

- Pacientes con alteraciones en pruebas hepáticas, renales o electrocardiográficas
- Pacientes con lesiones múltiples en piel o mucosas
- Pacientes que luego de tres semanas de haber finalizado el segundo ciclo de tratamiento bajo supervisión no haya reducido la úlcera en 50% del área de la lesión
- Pacientes HIV positivos con cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis
- Pacientes ancianos o con compromiso cardiovasculares.

#### 9.4.1.4 Seguimiento postratamiento

En leishmaniasis cutánea: debe realizarse evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días y a los seis meses. Al término del tratamiento, si la úlcera ha disminuido en más de 50 % del tamaño inicial, no se administra más tratamiento y se espera al control de los 45 días.

Para adelantar un adecuado seguimiento, las úlceras deben de ser medidas desde la primera consulta, es ideal calcular el área. Para facilitar el cálculo es mejor asimilar la lesión con una circunferencia: se deben tomar los dos diámetros mayores de la lesión en milímetros y promediarlos, luego dividir el promedio en dos para obtener el radio y aplicar la fórmula:

$$\text{Área} = (\text{radio})^2$$

Ejemplo: Úlcera de 3.5 cm x 3.1 cm

$$\text{Promedio} = \frac{3.5 \text{ cm} + 3.1 \text{ cm}}{2} = 3.3 \text{ cm}$$

$$\text{Área} = 3.14 * (3.3)^2 = 34.2 \text{ cm}^2$$

De acuerdo con la norma planteada de disminución de 50% para decidir si hay mejoría, en este ejemplo 17 cm<sup>2</sup> es el área máxima esperada para esta lesión al final de tratamiento, si tiene un área mayor se puede sospechar una falla terapéutica.

Si a los 45 días de terminado el tratamiento, no hay cicatrización completa, debe tomarse nuevamente examen directo y solo en caso que sea positivo, se debe aplicar nuevo tratamiento al paciente con 20 mg Sb/kg/día por otros 20 días o con isotianato de pentamidina en las dosis previamente

descritas. En caso que el frotis directo sea negativo debe remitirse al nivel de referencia.

*En leishmaniasis visceral y en leishmaniasis mucosa:* evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días, seis meses y luego cada seis meses durante dos años.

### **Criterios de curación**

En leishmaniasis cutánea

- Aplanamiento del borde activo de la úlcera
- Desaparición de la induración de la base
- Cicatrización
- Desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido
- Pruebas parasitológicas negativas (deseables mas no indispensables)
- Biopsia sin inflamación ni parásitos (deseables mas no indispensables)

En leishmaniasis mucosa:

- Involución de las lesiones infiltradas en mucosa nasal y en las demás mucosas comprometidas (paladar blando, mucosa oral, laringe)
- La perforación septal, en caso de haber ocurrido, no implica necesariamente que la enfermedad esté activa
- Títulos de IFI por debajo de 1:16 (deseables mas no indispensables)
- Biopsia sin inflamación ni parásitos (deseables mas no indispensables)

En leishmaniasis visceral:

La remisión inicial no excluye una recaída posterior, por lo cual el paciente debe vigilarse clínicamente cada seis meses durante dos años.

- Regresión de los síntomas agudos: aumento de peso, normalización de la curva térmica, recuperación del estado nutricional
- Negativización del examen parasitológico del material obtenido por punción esplénica o de médula ósea. Siempre que existan condiciones técnicas para su realización debe llevarse a cabo después del tratamiento
- Aumento de la albúmina sérica y mejoría o normalización en los valores de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas

- Disminución de la esplenomegalia. Debido al tamaño que puede alcanzar en estos casos, la esplenomegalia puede persistir por dos a 24 meses después de la curación parasitológica
- Prueba de Montenegro: la positivización de la prueba después del tratamiento indica curación. Sin embargo, esta positividad puede demorarse entre tres y seis meses después de la negativización parasitológica.

### 9.4.2 Nivel de referencia

En el nivel de referencia se debe dar tratamiento en los siguientes casos:

- Pacientes con diagnóstico de leishmaniasis visceral
- Pacientes con lesiones mucosas o cutáneas extensas
- Pacientes con alteraciones en pruebas hepáticas, renales o electrocardiográficas
- Pacientes que no responden adecuadamente a los esquemas de tratamiento.
- Pacientes mayores que presenten enfermedad cardiovascular.

En este nivel el tratamiento se realizará con los medicamentos de elección llevando a cabo una adecuada supervisión de la dosificación y de la aplicación, valorando clínicamente el comportamiento de las lesiones por un tiempo adecuado. Antes de iniciar el tratamiento, se debe intentar la caracterización de la especie de leishmania implicada y se debe adelantar el protocolo de vigilancia de resistencia a antimoniales. Al comprobar falta de respuesta terapéutica en el seguimiento del paciente, se iniciarán otros esquemas de tratamiento descritos a continuación:

#### 9.4.2.1 Tratamiento en falla terapéutica

El isotianato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>), es un medicamento que se puede emplear como segunda elección, en los casos de fracaso terapéutico de las sales antimoniales pentavalentes y cuando hay contraindicación médica para el empleo de los antimoniales (99, 100).

Se recomienda tener las siguientes precauciones con el uso de este medicamento:

- Solo puede diluirse en agua destilada
- La medicación sobrante en el frasco ampolla puede aplicarse en la siguiente inyección, siempre y cuando no se guarde en nevera y antes de aplicarla se debe revisar que no haya precipitados o cristales en el frasco
- La inyección se debe aplicar por vía intramuscular, con el paciente en decúbito, posición en la que debe permanecer en observación durante, por lo menos, diez minutos
- No se recomienda su uso en embarazadas
- Su uso debe ser exclusivo del nivel de referencia, para ser empleado en los casos de formas clínicas de leishmaniasis cutánea

El isotionato de pentamidina (pentacarinat<sup>®</sup>), viene en frasco ampolla de 300 mg con polvo liofilizado, para diluir en 5 cc de agua destilada.

El tratamiento solo debe prescribirse a pacientes con diagnóstico comprobado de leishmaniasis con visualización parasitológica por cualquiera de los métodos disponibles, en las formas cutánea y visceral.

#### 9.4.2.2 Vías de administración

**Tabla 5**

#### **Administración del isotionato de pentamidina (pentacarinat<sup>®</sup>) Vía de administración intramuscular (99)**

Forma clínica	Cutánea*
Dosis	3 mg/k/día
Vía de administración	IM
Frecuencia	Días alternos
Duración del tratamiento	cuatro dosis en días alternos ( una semana )

\* La forma mucocutánea de la enfermedad responde a una dosis similar administrada en días alternos pero con un periodo de duración hasta de 22 días, lo cual aumenta los efectos róxicos.

#### 9.4.2.3 Efectos adversos

El isotionato de pentamidina presenta en algunos casos mialgias moderadas, náuseas, sabor metálico, dolor o calor perilesional. Se pueden presentar hipoglicemias e hipotensión (86).

#### 9.4.2.4 Criterios de remisión al mayor nivel de complejidad

Se remitirán a mayor nivel de complejidad los pacientes que presenten:

- Leishmaniasis visceral complicada
- Pacientes que deban recibir tratamiento reconstructivo para las secuelas de lesiones cutáneas o mucosas deformantes
- Pacientes que no respondan a los esquemas terapéuticos recomendados
- Pacientes que presenten reacción adversa, intolerancia o alergia a los medicamentos de elección
- Pacientes HIV positivos con cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis que no estén recibiendo terapia antirretroviral.

### 9.4.3 Mayor nivel de complejidad

El mayor nivel de complejidad debe dar el apoyo técnico-científico y de logística a los otros niveles de atención, al igual que implementar las políticas generales de atención, prevención, promoción, control de la enfermedad y vigilancia de resistencia. A este nivel se debe mantener la dinámica del sistema de información para establecer los criterios de riesgo para las regiones, apoyar las investigaciones epidemiológicas, conocer y retroalimentar experiencias locales o regionales de control de esta enfermedad.

En este nivel se atenderán los casos de leishmaniasis complicada como:

- Leishmaniasis visceral complicada
- Pacientes que deban recibir tratamiento reconstructivo para las secuelas de lesiones cutáneas o mucosas deformantes
- Pacientes que no respondan a los esquemas terapéuticos recomendados y que fueron manejados en nivel de referencia
- Pacientes que presenten reacción adversa, intolerancia o alergia a los medicamentos de elección
- Pacientes HIV positivos con cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis que no estén recibiendo terapia antirretroviral.

Tratamiento en el mayor nivel de complejidad:

En el tercer nivel de atención se utiliza como tratamiento alternativo para la leishmaniasis la anfotericina B (fungizone<sup>®</sup>), medicamento de manejo intrahospitalario y que, debido a su toxicidad, no debe considerarse como droga de primera elección. Es útil en las formas clínicas de leishmaniasis mucosa y visceral. Está indicada en los casos de fracaso terapéutico de sales

antimoniales pentavalentes y cuando hay contraindicación médica para el empleo de los antimoniales. Se recomienda comprobar siempre que las pruebas de función renal estén dentro de los parámetros normales, antes de comenzar la terapia.

La anfotericina B, viene en frasco ampolla de 50 mg para diluir en dextrosa en agua destilada al 5%.

La vía de administración de la anfotericina B debe ser endovenosa en infusión, y su uso es exclusivamente hospitalario. La dosificación de anfotericina B se esquematiza a continuación.

**Tabla 6**  
**Administración de la anfotericina B**  
**en la leishmaniasis mucosa y visceral**

Forma clínica	Mucosa	Visceral
Dosis diaria	0.5 a 1.0mg/k/día	0.5 a 1.0mg/k/día
Vía de administración	IV en infusión	IV en infusión
Frecuencia	Diaria	Diaria
Dosis máxima	Hasta 1.5 gr dosis acumulativa	Hasta 1.5 gr dosis acumulativa
Duración del tratamiento	20-40 días, según respuesta clínica	20-40 días, según respuesta clínica

## 10. Actividades de vigilancia en salud pública

### 10.1 Objetivo

Mantener actualizado el conocimiento de los factores de riesgo, los posibles vectores y reservorios, la estratificación, los mapas de riesgo y la información epidemiológica sobre el comportamiento de la leishmaniasis en el país, facilitando la toma oportuna de las medidas de prevención y control.

### 10.2 Definición de casos

#### Caso probable

##### 10.2.1 Leishmaniasis cutánea

Paciente residente o que haya visitado las áreas demarcadas en los seis meses previos a la aparición de la lesión y presente, con evolución mayor de

dos semanas, lesiones cutáneas compatibles, que pueden ser: úlceras redondas u ovaladas con bordes levantados eritematosos, no dolorosa y de fondo granulomatoso o las presentaciones alternativas como lesiones nodulares, lesiones satélites o adenopatía localizada.

### 10.2.2 Leishmaniasis mucosa

Paciente con lesiones en la mucosa nasal, oral, o, faríngea; con o sin antecedentes de leishmaniasis cutánea o cicatriz, que haya o no recibido tratamiento. Con antecedente de haber viajado o vivido en una zona donde se presentan casos de leishmaniasis cutánea, previo a la aparición de la lesión, que presenten Montenegro positivo y lesiones compatibles.

### 10.2.3 Leishmaniasis visceral

Paciente en general menor de cinco años con antecedente de residencia o visita a zona dentro de los focos de LV en los seis meses previos a la aparición de los síntomas y que presente alguno de los siguientes signos o síntomas: hepatomegalia, esplenomegalia, síndrome febril, anemia, desnutrición, leucopenia y trombocitopenia. En los pacientes inmunosuprimidos el antecedente de exposición puede ser de años.

#### Caso confirmado

Caso probable con confirmación por métodos diagnósticos: parasitológicos o histopatológicos de parásitos del género leishmanía. En leishmaniasis mucosa puede ser confirmado con serología positiva.

#### Caso descartado

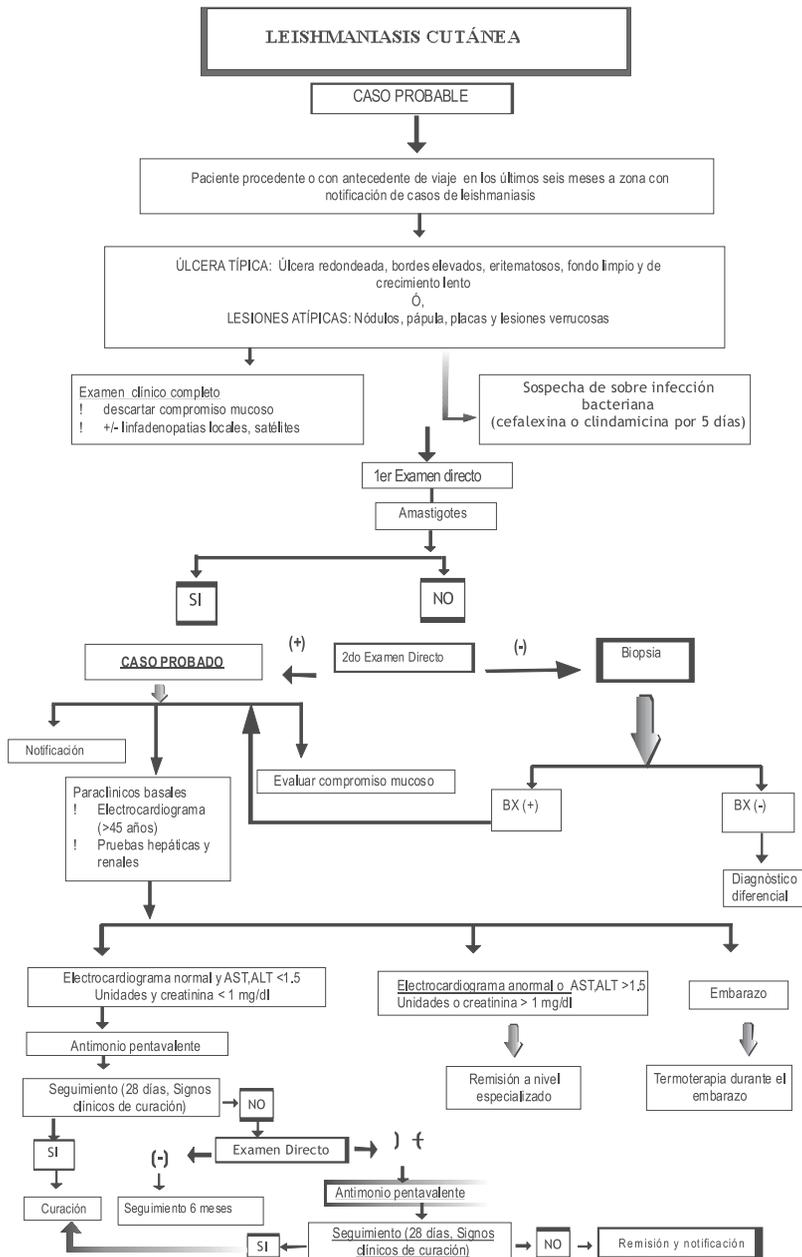
Caso probable con resultados diagnósticos parasitológicos, histopatológicos e inmunológicos negativos para leishmanía.

#### Notificación

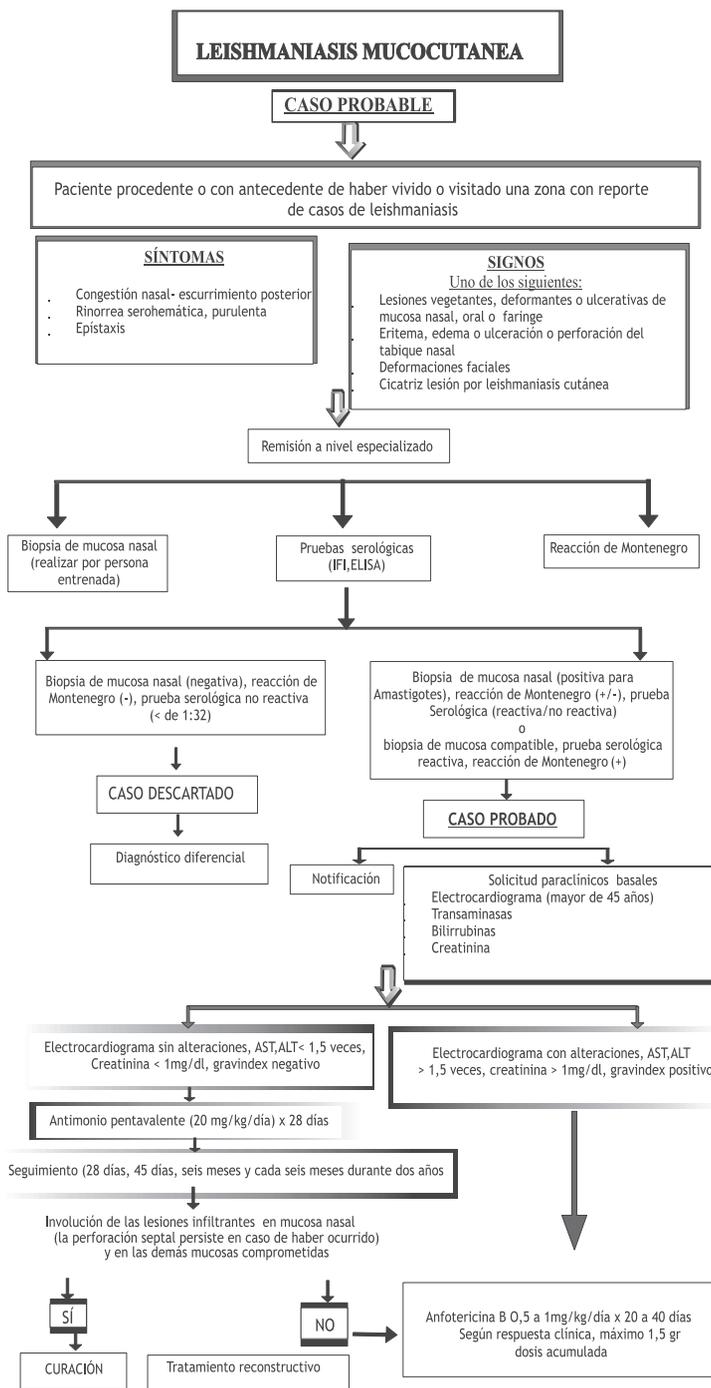
Remitirse al protocolo de vigilancia epidemiológica respectivo del Instituto Nacional de Salud.

# 11. Flujogramas

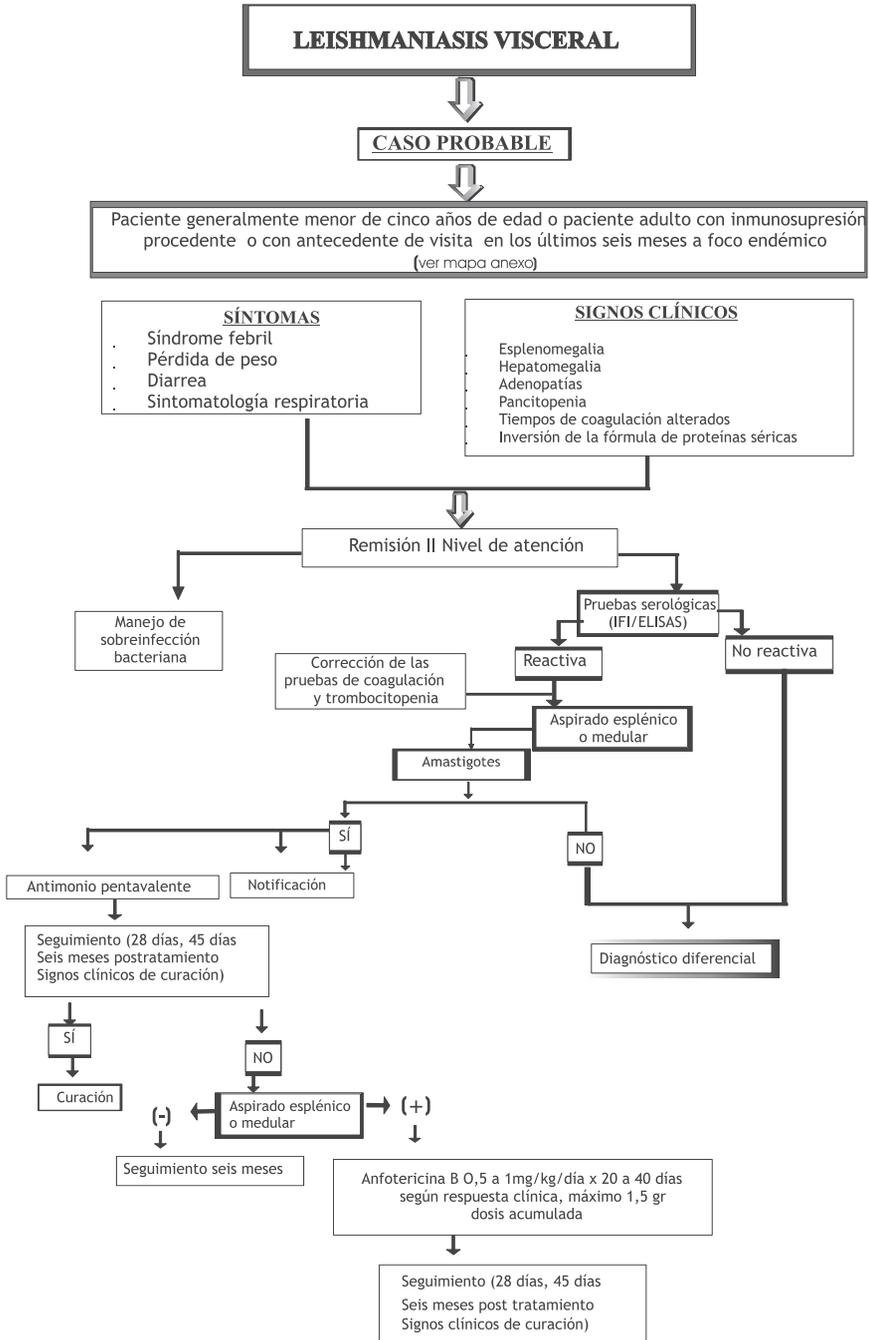
## Flujograma 1 Leishmaniasis cutánea



## Flujograma 2 Leishmaniasis mucocutánea



### Flujograma 3 Leishmaniasis visceral



(+)

Anfotericina B 0,5 a 1mg/kg/día x 20 a 40 días según respuesta clínica, máximo 1,5 gr dosis acumulada

Seguimiento (28 días, 45 días Seis meses post tratamiento Signos clínicos de curación)

## Bibliografía

1. Desjeux P. *Leishmaniasis: current situation and new perspectives*. Comp Immunol Microbio. Infect. Dis. 2004; 27: 305-18.
2. Ministerio de la Protección Social. *Programa leishmaniasis*. Oficina de ETV.
3. Bejarano EE, Uribe S, Rojas W, Vélez D. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) associated with the appearance of urban Leishmaniasis in the city of Sincelejo. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002; 97: 645-7.
4. Pearson RD, Wheeler DA, Harrison LH, Kay HD. The immunobiology of leishmaniasis. Rev Infect Dis. 1983; 5: 907-927.
5. Miranda MC, Posso CX, Rojas CA. *Manual de normas y procedimientos para la atención de la leishmaniasis en los municipios de Valle del Cauca*. Secretaria Departamental de Salud, Gobernación del Valle del Cauca y Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas. Cali, Colombia. 2005.
5. Young DG, Morales A, Kreutzer RD, Alexander JB, Corredor A, Tesh RB, Ferro de Carrasquilla C, de Rodríguez C. Isolations of *Leishmania braziliensis* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) from cryopreserved Colombian sand flies (Diptera: Psychodidae). J Med Entomol. 1987; 5: 587-9.
7. Montoya J, Ferro C. *Flebótomos (Diptera:Psychodidae) de Colombia*. En Amat G, Andrade MG, Fernández F. Insectos de Colombia VII. Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Colección Jorge Álvarez Lleras No. 13. 199; Bogotá, Colombia.
8. CIPA Group. Science and Technology Cooperation of US Agency for International Development and the Scientific and Technical Cooperation of the French Ministry of Foreign Affairs. <http://cipa.snv.jussieu.fr/index.html>.
9. Wolff M, Galati EA. Description of *Pintomyia limafalcaoae* and *Pintomyia antioquiensis*, two new species of phlebotomine sand fly (Diptera, Psychodidae) from the Colombian Andes. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002. 97: 317-24.
10. Barreto M, Burbano ME, Young DG. Description of *Lutzomyia* (*Trichophoromyia*) *pabloi* n. sp. and the female of *L. howardi* (Diptera: Psychodidae) from Colombia. J Med Entomol. 2002; 39: 601-4.
11. Bejarano EE, Duque P, Vélez ID. Taxonomy and distribution of the series pia of the *Lutzomyia verrucarum* group (Diptera: Psychodidae), with a description of *Lutzomyia emberain* sp. J Med Entomol. 2004; 41: 833-41.
12. Bejarano E, Sierra D, Vélez ID. New findings on the geographic distribution of the *L verrucarum* group (Diptera: Psychodidae) in Colombia. Biomédica. 2003; 3: 341-50.

13. Relatoría Pánel de expertos. Universidad Nacional, Min Protección Social. Bogotá septiembre 16 de 2005. *Nivel de evidencia 5, grado de recomendación D*
14. Corredor A., Gallego J, Tesh R. B, Morales A, Ferro C, Young D. G, Kreutzer R. D, Boshell J, Palau M. T, Cáceres E, Peláez D. *Epidemiology of visceral leishmaniasis in Colombia*. Am J Trop Med Hyg. 1989; 5: 480-486.
15. Travi B. L, Vélez I. D, Brutus L, Segura I, Jaramillo C, Montoya J. 1990. *Lutzomyia evansi, an alternate vector of Leishmania chagasi in a Colombian focus of visceral leishmaniasis*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84: 676-677.
16. Grimaldi G, Tesh R. B, Mc Mahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. Am J Trop Med Hyg. 1989; 6: 687-725.
17. Corredor A., Kreutzer R. D., Tesh R. B, Boshell J, Palau M. T, Cáceres E, Duque S, Peláez D, Rodríguez G, Nichols S, Hernández C. A, Morales A, Young D. G, Ferro C. *Distribution and etiology of leishmaniasis in Colombia*. Am J Trop Med Hyg 1990; 3: 206-214.
18. Travi BL, Montoya J, Solarte Y, Lozano L, Jaramillo C. Leishmaniasis in Colombia. I. Studies on the phlebotomine fauna associated with endemic foci in the Pacific Coast region. Am J Trop Med Hyg. 1988. 3: 261-6.
19. Alexander B, Ferro C, Young DG, Morales A, Tesh RB. Mem. Ecology of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a focus of Leishmania (Viannia) braziliensis in northeastern Colombia. Inst Oswaldo Cruz. 1992.
20. Santamaría E, Castillo M, Cárdenas R, Bello F, Ayala M, Ferrero C. Competencia vectorial de las especies del grupo verucatum (Diptera: Phychodidae) en un foco endémico de Leishmania braziliensis en Reventones, Cundinamarca. Biomédica. 1999; 19: 1115-26.
21. Kreutzer R. D, Corredor A, Grimaldi G, Grogil M, Rowton E, Young D. G, Morales A, Mc Mahon-Pratt D, Guzmán H, Tesh R. B. Characterization of Leishmania colombiensis sp.n. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a new parasite infecting humans, animals and phlebotomine sandflies in Colombia and Panama. Am J Trop Med Hyg. 1991; 6: 662-675.
22. Osorno-Mesa E. A., Morales A., Osorno F. de & Muñoz de Hoyos P. *Phlebotominae de Colombia (Diptera, Psychodidae)*. VI. Descripción de *Lutzomyia longiflora* n.sp. y *Lutzomyia bifoliata* n.sp. Boletim do Museu de História Natural da Universidade Federal de Minas Gerais. 1970; 6: 1-22.
23. Pardo R, Ferro C, Lozano G, Lozano C, Cabrear O, Davies C. *Flebotomos vectores de leishmaniasis cutánea y sus determinantes ecológicos en la zona cafetera del Depto. del Huila*. Memorias XXVI Congreso de la sociedad colombiana de entomología. Bogotá-Colombia, 1999; 147-63.

24. Cárdenas R, Romo G, Santamaría E, Bello F, Ferro C. *Lutzomyia longiflocosa* posible vector del foco de leishmaniasis cutánea en el municipio de planadas, zona cafetera del Depto. del Tolima. *Biomédica* 1999; 19: 239-44.
25. Alexander B, Usma MC, Cadena H, Quesada BL, Solarte Y, Roa W, Montoya J, Jaramillo C, Travi BL. *Phlebotomine sandflies associated with a focus of cutaneous leishmaniasis in Valle del Cauca, Colombia*. *Med Vet Entomol.* 1995; 9: 273-8.
26. Warburg A, Montoya-Lerma J, Jaramillo C, Cruz-Ruiz AL, Ostrovska K. *Leishmaniasis vector potential of Lutzomyia spp. in Colombian coffee plantations*. *Med Vet Entomol.* 199; 5: 9-16.
27. Montoya-Lerma J, Cadena H, Segura I, Travi BL. Association of *Lutzomyia columbiana* (Diptera: Psychodidae) with a leishmaniasis focus in Colombia due to species of the *Leishmania mexicana* complex. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 199; 94: 77-83.
28. Davies CR, Reithinger R, Campbell-Lendrum D, Feliciangeli D, Borges R, Rodríguez N. *The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries*. *Cad Saude Publica.* 2000; 16: 925-50.
29. Travi BL, Adler GH, Lozano M, Cadena H, Montoya-Lerma J. Impact of habitat degradation on phlebotominae (Diptera: Psychodidae) of tropical dry forests in Northern Colombia. *J Med Entomol.* 2002; 39: 451-6.
30. López Y, Osorio L, Álvarez G, Rojas J, Jiménez F, Gómez C, Ferro C. *Sandfly Lutzomyia longipalpis in a cutaneous leishmaniasis focus in central Colombia*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996; 91: 415-9.
31. Desjeux P. *The increase in risk factor for leishmaniasis worldwide*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 200; 95: 239-43.
32. Vélez ID. III simposio nacional de actualización e investigación en ciencias biomédicas. Universidad de la sabana Bogotá, Agosto 11-13 del 2005. Nivel de evidencia 5, grado de recomendación D.
33. Barreto, A. C. et al. *Leishmania mexicana* in *Proechimys iheringi denigratus* Moojen (Rodentia, Echimyidae) in a region endemic for american cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1985; 18: 243-246.
34. Alexander B, Agudelo LA, Navarro F, Ruiz F, Molina J, Aguilera G, Quiñónez ML. *Phlebotomine sandflies and leishmaniasis risks in Colombian coffee plantations under two systems of cultivation*. *Med Vet Entomol.* 2001; 15: 364-73.
35. Moreira ED Jr, de Souza VM, Sreenivasan M, Lopes NL, Barreto RB, de Carvalho LP. 2003. *Peridomestic risk factors for canine leishmaniasis in urban dwellings: new findings from a prospective study in Brazil*. *Am J Trop Med Hyg.* 69: 393.
36. Vélez, I. Hendereich, E. Romano, Agudelo, S. *Gender and Leishmaniasis in Colombia: a redefinition of existing concepts*. April 1996. WHO-TDR. PECET

37. Alexander B, Lozano C, Barker DC, McCann SH, Adler GH. Detection of Leishmania (Viannia) braziliensis complex in wild mammals from Colombian coffee plantations by PCR and DNA hybridization. *Acta Trop.* 1998; 69: 41-50.
38. Reithinger R, Davies CR. Is the domestic dog (*Canis familiaris*) a reservoir host of American cutaneous leishmaniasis? A critical review of the current evidence. *Am J Trop Med Hyg.* 61: 530 - 541.
39. Montoya-Lerma J, Palacios R, Osorio L, Jaramillo C, Cadena H. *Further evidence of humans as source of Leishmania viannia for sandflies.* *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1998; 96: 735-6
40. Vélez ID 2001. *La leishmaniasis en Colombia: de la selva a la ciudad.* Memorias XXVIII Congreso de la sociedad colombiana de entomología, Pereira, Colombia. P 51-57 Nivel de evidencia 5, grado de recomendación D.
41. Sandoval CM, Angulo VM., Gutiérrez , Muñoz G, Ferro C. Especies de Lutzomyia (Diptera:Psychodidae) posibles vectores de leishmaniasis en la ciudad de Bucaramanga, Santander, Colombia. *Biomédica.* 1998; 18: 161-168.
42. Pardo RH, Farieta S, Munstermann LE, Ferro C. Estudio preliminar de flebótomos de Villeta y Quebradanegra, Cundinamarca: sus implicaciones en salud pública. *Biomedica* 1996; 16: 293-302
43. Barreto M, Burbano ME, Barreto P. Lutzomyia sand flies (Diptera: Psychodidae) from middle and lower Putumayo Department, Colombia, with new records to the country. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2000 Sep-Oct; 95: 633-9.
44. Agudelo LA, Uribe J, Sierra D, Ruiz F, Vélez ID. *Presence of American cutaneous Leishmaniasis vectors surrounding the city of Medellín, Colombia.* *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002; 97(5): 641-2.
45. Travi BL, Vélez ID, Brutus L, Segura I, Jaramillo C, Montoya J. *Lutzomyia evansi, an alternate vector of Leishmania chagasi in a Colombian focus of visceral leishmaniasis.* *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990; 84: 676-7.
46. Corredor A, Gallego JF, Tesh RB, Peláez D, Díaz A, Montilla M, Palau MT. *Didelphis marsupialis, an apparent wild reservoir of Leishmania donovani chagasi in Colombia, South America.* *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989; 83: 195.
47. Travi BL, Jaramillo C, Montoya J, Segura I, Zea A, Goncalves A, Vélez ID. *Didelphis marsupialis, an important reservoir of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi and Leishmania (Leishmania) chagasi in Colombia.* *Am J Trop Med Hyg.* 1994. 50: 557-65.
48. Travi BL, Tabares CJ, Cadena H, Ferro C, Osorio Y. *Canine visceral leishmaniasis in Colombia: relationship between clinical and parasitologic status and infectivity for sand flies.* *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 64: 119-24.

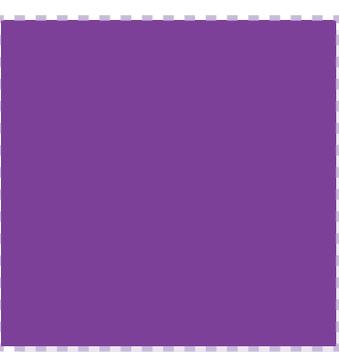
49. Travi BL, Ferro C, Cadena H, Montoya-Lerma J, Adler GH. *Canine visceral leishmaniasis: dog infectivity to sand flies from non-endemic areas*. Res Vet Sci. 2002; 72: 83-6.
50. Bejarano EE, Uribe S, Rojas W, Vélez ID. Presence of *Lutzomyia evansi*, a vector of American visceral leishmaniasis, in an urban area of the Colombian Caribbean coast. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001; 95: 27-8.
51. Costa, N, Stewart, J. et. al. *Asymptomatic Human Carriers of Leishmania Chagasi*. Am. J. Trop. Med. And Hyg. 66. 2002; 334-337.
52. Costa, C, Gómez, M, et. Al. Competence of the human host as a reservoir for *Leishmania chagasi*. J Infect Dis 200; 182: 997-1000.
53. Rojas C.A. An ecosystem approach to human health and the prevention of cutaneous leishmaniasis in Tumaco, Colombia. Cad Saude Publica. 2001; 17: Suppl: 193-200.
54. Soto, J. et al. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. Clin Infect Dis. 1995; 21: 599-602.
55. OMS. División de lucha contra las enfermedades tropicales. 1996. Manual de lucha contra la leishmaniasis visceral.
56. Alexander B, Jaramillo C, Usma MC, Quesada BL, Cadena H, Roa W, Travi BL. An attempt to control Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) by residual spraying with deltamethrin in a Colombian village. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1995; 90: 421-4.
57. Grimaldi Jr G, and Tesh R. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. Clin Microbiol Rev. 1993; 6: 230-250.
58. Ashford, D, David, J, Freire, M. et. al. Studies on control of visceral Leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. Am. J. Trop. Med. And Hyg. 59.1998; 53-57.
59. Oliveira S and Araújo, T. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do estado da Bahia, Brasil (1995-2000). Cad Saude Pública. 19, 2003: 1681-1690.
60. Alten, B, Caglar, S, Kayns, S, Simsek, F. Evaluation of protective efficacy of  $\kappa$ -OTAB impregnated bednets for cutaneous leishmaniasis control in Southeast Anatolia-Turkey.
61. Alexander B, Jaramillo C, Usma MC, Quesada BL, Cadena H, Roa W, Travi BL. An attempt to control Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) by residual spraying with deltamethrin in a Colombian village. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1995; 90: 421-4.

62. Kroeger, A, Villegas E, Avila, L. Insecticide impregnated curtains to control domestic transmission of cutaneous leishmaniasis in Venezuela: cluster randomized trial. *BMJ*. 2002 12; 325: 810-3.
63. Corredor A., Rey M, Hernández C, Parra M. *Leishmaniasis tegumentaria americana*. Boletín Epidemiológico Nacional (Colombia), 1986.
64. Calvopina M, Gómez EA, Uezato H, Kato H, Nonaka S, Hashiguchi Y. Atypical clinical variants in New World cutaneous leishmaniasis: disseminated, erysipeloid, and recidiva cutis due to *Leishmania* (V.) panamensis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005. 73: 281-4.
65. Robinson RJ, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker DC, Vélez ID. *The method used to sample ulcers influences the diagnosis of cutaneous leishmaniasis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002. 96: SI69-71. Nivel de evidencia 2B, grado de recomendación B.
66. Ramírez JR, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker D, Vélez ID. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2000. 38: 3768-73. Nivel de evidencia 2B, grado recomendación B.
67. Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NC, Knegt-Junk KJ, Hofwegen H, van der Wal AC, Kager PA. *Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis*. *J Am Acad Dermatol*. 2003. 49: 70-4. Nivel de evidencia 2B, grado de recomendación B.
68. Weigle KA, Labrada LA, Lozano C, Santrich C, Barker DC. *PCR-based diagnosis of acute and chronic cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia)*. *J Clin Microbiol*. 2002. 40: 601-6. Nivel de evidencia IB, grado de recomendación A.
69. Saldanha AC, Romero GA, Guerra C, Merchan-Hamann E, Macedo V de O. *Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000. 33: 383-8.
70. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg*. 1985. 34: 702-9.
71. Hepburn NC, Nolan J, Fenn L, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR, Fox KA. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *QJM*. 1994. 87: 465-72.
72. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (Viannia) panamensis in Colombia: clinical characteristics. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 59: 49-52.

73. Santrich C, Segura I, Arias AL, Saravia NG. Mucosal disease caused by *Leishmania braziliensis guyanensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 1990; 42: 51-5.
74. Saravia NG, Holguín AF, McMahon-Pratt D, D'Alessandro A. Mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: *Leishmania braziliensis* subspecies diversity. *Am J Trop Med Hyg.* 1985 Jul; 34 (4): 714-20.
75. Rodríguez G, Sarmiento L, Hernández C.A. Leishmaniasis mucosa y otras lesiones destructivas centofaciales. *Biomédica.* 1994. 14: 215-229.
76. Badaro R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R, Johnson WD Jr. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1986; 154: 1003-11.
77. Engwerda CR, Ato M, Kaye PM. Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2004; 20: 524-530.
78. Badaró, Jones TC, Loren R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, Rocha H, Teixeira R, Johnson WD Jr. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis.* 1986; 154: 639-49
79. Harms G, Zenk J, Martin S, Kokozidou M, Puschel W, Bienzle U, Seitz HM. Localized lymphadenopathy due to leishmanial infection. *Infection.* 2001; 29: 355-6.
80. Badaro R, Reed SG, Barral A, Orge G, Jones TC. Evaluation of the micro enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies in American visceral leishmaniasis: antigen selection for detection of infection-specific responses. *Am J Trop Med Hyg.* 1986.35: 72-8. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
81. Armijos RX, Weigel MM, Calvopina M, Mancheno M, Rodríguez R. Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop.* 2004; 91: 153-60. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación D.
82. Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *Eur J Dermatol.* 2005 15: 85-7. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
83. Soto JM, Toledo JT, Gutiérrez P, Arboleda M, Nicholls RS, Padilla JR, Berman JD, English CK, Grogl M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396): phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66: 147-51. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.
84. Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimoniate as treatment for Ameri-

- can cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 56-8. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.
85. Montoya J, Palacios R, Osorio, I, Cadena H, Further evidence of human as source of *Leishmania Viannia* for sandflies. *Mem. Inst. Osw. Cruz.* 1998; 93: 735-736.
86. Soto J, Grogl M, Berman J, Olliaro P. Limited efficacy of injectable aminosidine as single-agent therapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. *Trans.R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88: 695-8. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
87. Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis.* 1993; 16: 417-25. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
88. Hendrickx EP, Agudelo SP, Muñoz DL, Puerta JA, Vélez ID. Lack of efficacy of mefloquine in the treatment of new world cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 59(6), 1998; 889-892. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
89. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother* 2004; 10: 307-15.
90. Soto J, Valda-Rodríguez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luz M, Monasterios-Torrico H, Vega J, Berman J. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 71: 577-81. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.
91. Soto J, Toledo J, Vega J, Berman J. Short report: Efficacy of pentavalent antimony for treatment of colombian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 421-2. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
92. Soto J, Toledo J, Gutiérrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, Fischer C, Voss A, Berman J. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: E57-61. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
93. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Díaz A, Luz M, Gutiérrez P, Arboleda M, Berman JD, Junge K, Engel J, Sindermann H. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1266-72. Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A.
94. Bhattacharya SK, Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Junge K, Karbwang J, Bryceson AD, Berman JD. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 217-221. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.

95. Sundar S, Jha TK, Sindermann H, Junge K, Bachmann P, Berman J. Oral miltefosine treatment in children with mild to moderate Indian visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 22: 434-8. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
96. Yardley V, Croft SL, DE Doncker S, Dujardin JC, Koirala S, Rijal S, Miranda C, Llanos-Cuentas A, Chappuis F. The sensitivity of clinical isolates of leishmania from Peru and Nepal to miltefosine. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 73: 272-275.
97. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, Lucas CM, Berman JD. Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (Pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1994 51: 77-82. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
98. Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK et al. Do the diminishing efficacy and increasing toxicity of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Bihar, India, justify its continued use as a first drug? An observational study of 80 cases. *Am Trop Med Parasitol* 1998; 30: 143-5.
99. Castello MT, Echanove E, Ridocci F, Esteban E, Atienza F et al. *Torsade de pointes* durante el tratamiento de la leishmaniasis con antimonio de meglumina. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 533-535.
100. Soto J, Buffet P, Grogl M, Berman J. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg*. 1994 Jan; 50(1): 107-11. Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B.
101. Sereno D, Holzmüller P, Lemesre JL. Efficacy of second line drugs on antimony-resistant amastigotes of *Leishmania infantum*. *Acta Trop*. 2000 74: 25-31.
102. Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V, Duarte M. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate. *Ann Dermatol Venereol*. 1998 125: 492-5.





Guía 22  
Guía de fiebre amarilla

Carlos Álvarez  
Revisor

Manuel Vargas  
Revisor

Fabio Rivas  
Revisor

Carlos Agudelo Calderón  
Director del Proyecto

Rodrigo Pardo  
Coordinador

Hernando Gaitán  
Coordinador

Pío Iván Gómez  
Coordinador

Análida Pinilla Roa  
Coordinadora

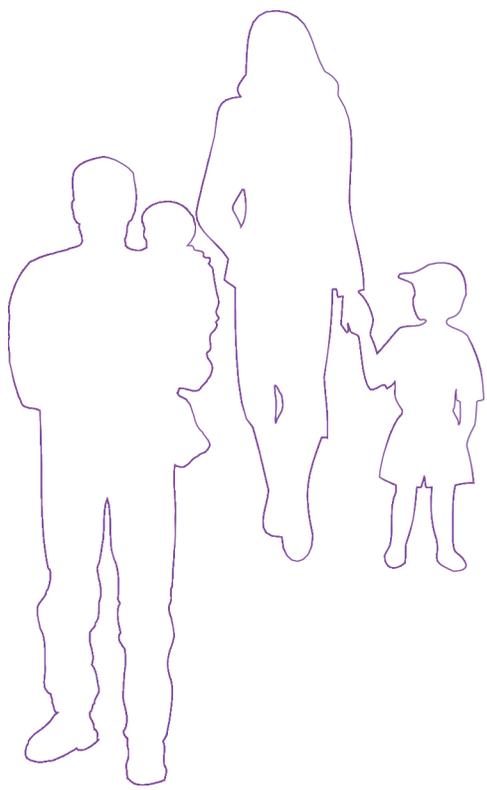
Juan Carlos Bustos  
Coordinador

Claudia Liliana Sánchez  
Asistente de Investigación

Francy Pineda  
Asistente de Investigación

## Lista de participantes en la socialización

INSTITUCION	NOMBRE
Ministerio de la Protección Social	Martha Velandia
Ministerio de la Protección Social	Julio Padilla
Ministerio de la Protección Social	Jesús Chacón
Salud Coop EPS	Gloria Osorio Carmona
Instituto Nacional de Salud	Édgar Parra
Secretaría Distrital de Salud	Lilia López Rojas
Instituto Nacional de Salud	Néstor Vera
Universidad Nacional	Rosa Prieto
Universidad Nacional	Esperanza Muñoz
Universidad Nacional	Manuel Vargas
Universidad Nacional	Fabio Rivas
Universidad Nacional	Analida Pinilla
Universidad Nacional	Lady Rodríguez
Universidad El Bosque	Jaime Castellanos
Universidad Javeriana	Gina Garzón



# Contenido

	Página
I. Introducción.....	227
2. Metodología .....	227
3. Justificación .....	230
4. Epidemiología.....	232
4.I Epidemiología en Colombia .....	236
5. Objetivo .....	236
6. Definición y aspectos conceptuales .....	236
6.I Definición de la enfermedad .....	236
6.2 Descripción clínica .....	236
6.2.1 Periodo de infección.....	236
6.2.2 Periodo de remisión.....	237
6.2.3 Periodo de intoxicación .....	237
7. Factores de riesgo .....	238
8. Factores protectores .....	239
9. Factores pronósticos .....	239
10. Población objeto .....	239
11. Características de la atención .....	240
12. Inmunización .....	240
12.I Contraindicaciones de la vacuna antiamarílica.....	240
13. Diagnóstico.....	242
13.I Proceso diagnóstico y clasificación .....	242
13.2 Otros laboratorios .....	244

	Página
13.2.1 Cuadro hemático .....	244
13.2.2 Tiempos de coagulación .....	244
13.2.3 Aminotransferasas .....	244
13.3 Diagnósticos diferenciales .....	245
<b>14. Tratamiento .....</b>	<b>245</b>
<b>15. Viscerotomía .....</b>	<b>246</b>
<b>16. Actividades en salud pública .....</b>	<b>248</b>
16.1 Investigación de caso y notificación.....	24
16.2 Labores de vigilancia en salud pública .....	248
<b>Flujogramas .....</b>	<b>249</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>251</b>
<b>Tablas y Gráficos</b>	
<b>Tabla 1.</b> Estrategia de búsqueda en fuentes de información primaria	229
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de la evidencia científica .....	229
<b>Tabla 3.</b> Grados de recomendación basados en la evidencia disponible ..	229
<b>Tabla 4.</b> Focos enzoóticos donde se han presentado casos confirmados entre 1988 y 1998 .....	234
<b>Tabla 5.</b> Letalidad por fiebre amarilla por departamentos 2000-2005 ..	235
<b>Gráfico 1.</b> Ciclos de vida selvática y urbana en el caso de fiebre amarilla .....	232
<b>Gráfico 2.</b> Zonas geográficas de Colombia en las que se han reportado casos de fiebre amarilla entre 1991 y 2000 ...	233
<b>Gráfico 3.</b> Número de casos de fiebre amarilla reportado en Colombia 1934-2004 .....	234
<b>Gráfico 4.</b> Curva térmica, curso natural y respuesta inmune de la fiebre amarilla .....	237
<b>Gráfico 5.</b> Cinética de algunos marcadores biológicos de infección .	245

## 1. Introducción

La fiebre amarilla es la primera de las enfermedades hemorrágicas virales reconocidas en el mundo, siendo una entidad de gran interés en salud pública por su potencial epidémico y su alta letalidad, además de ser evitable mediante vacunación y controlable por medio de acciones regulares a partir de los sistemas de vigilancia. Se trata de una zoonosis de regiones tropicales que ha causado varias epidemias con elevada mortalidad. Los únicos continentes donde ocurre en forma endémica son África y América del Sur, lugares donde ocasiona hasta 200.000 casos anualmente (1).

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Éstas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica, como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

## 2. Metodología

Esta Guía de práctica clínica ha sido diseñada con el objeto de proporcionar a las diversas instituciones y trabajadores del área de la salud de diferentes niveles de atención herramientas para el diagnóstico, tratamiento, vigilancia y control de la fiebre amarilla. Se destacan los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad, así como las estrategias de prevención y control.

Como primer paso para la recopilación de las fuentes de información primaria se procedió a utilizar MEDLINE a través del servicio gratuito PUBMED. Como estrategia de búsqueda se usó como palabra clave el término MeSH: "*yellow fever*". Se aplicó como limitante de tiempo diez años. Asimismo,

mo, como método de detección de la evidencia científica actual se procedió a limitar la búsqueda a experimentos clínicos controlados, meta-análisis y guías de práctica clínica ("*randomized controlled trial*", "*metaanalysis*" y "*practice guideline*"). Para incluir datos de países latinoamericanos, se procedió a efectuar una nueva búsqueda con los mismos parámetros en LILACS, base de datos cooperativa del sistema BIREME ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) que comprende la literatura relativa a ciencias de la salud publicada en los países de Latinoamérica y el Caribe, desde 1982. Los resultados se anotan en la Tabla I (fecha de búsqueda: marzo de 2006).

Al aplicar restricciones a los términos de búsqueda, especificando en referencias sobre diagnóstico, tratamiento, prevención y control, usando los términos booleanos "AND" y "OR", en conjunto con el término MESH "*yellow fever*", se obtuvieron igual número de referencias. En la parte de prevención y control todas las referencias estaban centradas en el área de inmunizaciones.

Como fuentes de información primaria adicionales se recurrió a los datos de vigilancia rutinaria aportados por el Instituto Nacional de Salud (INS) a través del Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN) disponible en la página web del INS ([www.ins.gov.co](http://www.ins.gov.co)). De igual modo, se consultaron datos de revistas locales no indexadas, comunicaciones del Ministerio de la Protección Social y libros de texto actualizados descritos en la bibliografía.

Como fuentes de información secundarias se acudió a la colaboración COCHRANE, analizando las distintas bases de datos de The Cochrane Library Plus en español (Issue I, 2006). En The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) se encontraron tres documentos con el término de búsqueda, pero las revisiones no eran pertinentes. En las bases de datos de Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos, Bandolera, Informes de Gestión Clínica y Sanitaria y Agencias Iberoamericanas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias tampoco se encontraron resultados alusivos. En CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), se encontraron 42 referencias, todas relativas al tema de inmunización y vacunación.

Se buscaron Guías de práctica clínica (GPC) alusivas al tema, valorando los principales centros de almacenamiento de GPC internacionales (National Guideline Clearinghouse y CMA Infobase Clinical Practice Guidelines). Con el término MESH "*fiebre amarilla*" sólo se encontró una guía de vacunación alusiva. Como complemento a lo anterior, se revisaron las GPC existentes en el país hasta el

momento, Guía de atención de la fiebre amarilla, Ministerio de Salud, resolución 00412 de febrero de 2000 (2) y guías de práctica clínica basadas en la evidencia Ascofame - ISS (1997-1998) dengue y fiebre amarilla (3).

**Tabla 1**  
**Estrategia de búsqueda en fuentes de información primaria**

Base de datos	Término MESH	Limitante de tiempo	Limitante por tipo de publicación	Número de referencias encontradas
MEDLINE Pubmed www.pubmed.com	"yellow fever"	10 años	Ninguno	1072
			Experimento clínico controlado	18
			Metaanálisis	0
			Guía de práctica clínica	3
LILACS Bireme www.bireme.br	"Fiebre Amarilla"	No	Ninguno	405
			Experimento clínico controlado	0
			Metaanálisis	0
			Guía de práctica clínica	2

La evidencia recopilada fue clasificada de acuerdo con las siguientes tablas, derivadas de las usadas por la Red Escocesa Intercolegiada de Guías (SIGN), la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (IDSA-USPHS) (13), y la adaptación española de Jovell.

**Tabla 2**  
**Clasificación de la evidencia científica (4)**

I	1	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada.
	2	Metaanálisis de alta calidad
	3	Metaanálisis bien conducido (resultados de una colección de estudios con riesgo de sesgos)
II	1	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación
	2	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención
III		Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, poblacionales o informes de comités de expertos, incluidos los consultados en el proceso de desarrollo de esta guía.
		Series clínicas sin grupo control
		Conferencias de consenso
IV		Anécdotas o casos clínicos – Opinión
a. De mayor (I) a menor (III) calidad		
b. Este tipo de evidencia también incluye resultados muy llamativos en experimentos sin grupo control.		

**Tabla 3**  
**Grados de recomendación basados en la evidencia disponible (5)**

Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia sobre la que se basa	Definición
<b>Grado A</b>	Existe evidencia satisfactoria, por lo general de nivel 1 (metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados y controlados) que sustenta la recomendación.	Hay buena o muy buena evidencia para recomendarla.
<b>Grado B</b>	Evidencias de nivel 2 (ensayos clínicos bien diseñados y controlados aunque no aleatorizados)	Existe evidencia razonable para recomendarla.
<b>Grado C</b>	Existe pobre evidencia. Hallazgos inconsistentes. Deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso.	Después de analizar las evidencias disponibles en relación con posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención.
<b>Grado D</b>	Existe muy pobre evidencia. Evidencia empírica pobre o no sistemática.	Los estudios disponibles no pueden ser utilizados como evidencia, pero el grupo de consenso considera por experiencia que la intervención es favorable y la recomienda

A lo largo del documento se cita la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y, luego, el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia I: (AI).

### 3. Justificación

El Ministerio de la Protección Social debe actualizar y reformular la Guía a la luz del conocimiento vigente, para el desarrollo de actividades que favorezcan la atención integral del paciente.

La zona de ocurrencia de casos de fiebre amarilla selvática sigue restringida a la región norte del continente sudamericano, e incluye la Guayana Francesa, Surinam, Guyana, Venezuela, Trinidad y Tabago, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, y la región centro-oriental del Brasil. En el período comprendido entre 1985 y septiembre de 2004 se han notificado a la OPS un total de 3.559 casos de fiebre amarilla selvática que dejaron un saldo de 2.068 defunciones. El país que más casos presentó en ese período fue Perú (1.939 casos), seguido por Bolivia (684), Brasil (539), Colombia (246), Ecuador (93), Venezuela (57) y la Guayana Francesa (6).

La detección y el control de la fiebre amarilla implican un enfoque multidimensional cuyo objetivo debe ser la prevención, la detección temprana y el tratamiento adecuado y oportuno que evite la aparición de complicaciones.

### 4. Epidemiología

En Colombia, en los últimos años, se habían presentado casos esporádicos con respecto a la forma selvática de la fiebre amarilla en varios departamentos del país (entre cinco y diez anualmente en la última década), dando muestra de su comportamiento endemoepidémico, pero en los años 2003 y 2004 se detectó una epidemia sin precedentes. La ocurrencia de casos en proximidad de zonas densamente pobladas y con elevados índices de infestación por *Aedes aegypti* implica un alto riesgo de urbanización de la enfermedad, lo cual obliga a su permanente y sistemática vigilancia en todo el territorio.

Se reconocen dos ciclos de transmisión, uno urbano, de tipo epidémico y usual en África pero ausente en Colombia desde 1929, cuando ocurrió el último brote en El Socorro, departamento de Santander (7), y otro ciclo

selvático o enzoótico, el único que existe actualmente en América del Sur. La forma urbana es un antroponosis, mientras la selvática es una zoonosis que circula entre diferentes especies de primates, animales que también sufren la enfermedad y pueden morir a causa de ella (8).

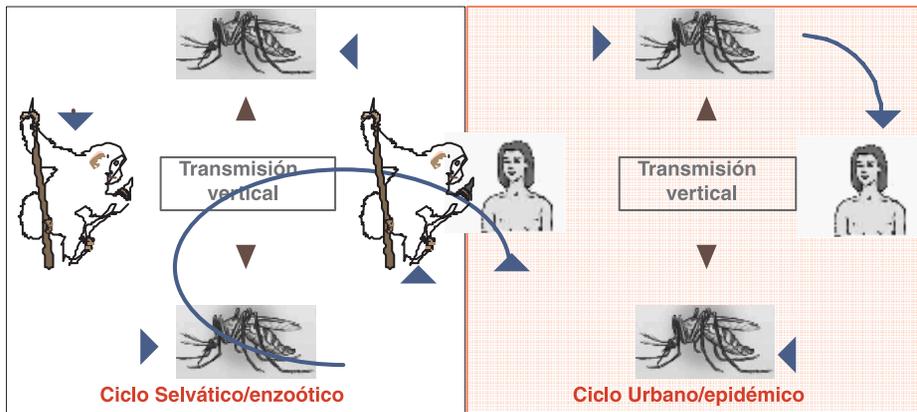
El ciclo urbano se inicia cuando una persona que ha adquirido la infección en la selva se desplaza durante la fase en que el virus circula en su sangre (viremia) hacia centros urbanos con elevada densidad de *Aedes aegypti*, y ahí es picada por este vector que, a su vez, transmite el virus a otra persona susceptible, estableciéndose de esta forma la cadena de transmisión de la enfermedad. En Colombia, la infestación por este vector se ha extendido a 70% del territorio nacional, detectándose en ciudades, caseríos, veredas y viviendas aisladas en áreas rurales. Los huevos del mosquito pueden resistir períodos de sequía de más de un año. Las larvas se desarrollan en depósitos de agua limpia y estancada formados por recipientes abandonados, albercas y recipientes de agua almacenada para consumo humano. El ciclo de la fiebre amarilla es similar al del virus dengue. El *Aedes albopictus* se constituye en un vector útil tanto en ciclos selváticos como urbanos.

El ciclo selvático se sostiene entre reservorios animales (principalmente monos) y es transmitido al ser humano mediante la picadura de hembras de mosquitos del género *haemagogus* y *sabethes*, cuando penetra en la selva por diferentes razones. En el ambiente selvático los huevos del vector eclosionan en los huecos de los árboles llenos de agua situados en la zona baja y sombría de la selva. El blanco natural de los mosquitos son las manadas de monos que pueblan los árboles en donde ingieren hojas o frutos silvestres. Cuando pican y chupan la sangre de un animal con viremia, los mosquitos se infectan e inician el ciclo enzoótico. Una vez transcurrido el período de incubación extrínseco en el mosquito, los insectos pican por segunda vez y transmiten el virus que se ha multiplicado en su interior. Con mayor frecuencia resultan más afectados los hombres entre 15 y 40 años y ello está relacionado con que son ellos quienes más se exponen al riesgo en labores

Se reconocen dos ciclos de transmisión, uno urbano, de tipo epidémico y usual en África pero ausente en Colombia desde 1929, cuando ocurrió el último brote en El Socorro, (Santander), y otro ciclo selvático o enzoótico, el único que existe actualmente en América de Sur.

como tala de árboles en zonas endémicas. Otros grupos humanos en riesgo de sufrirla son los cultivadores de coca, las personas que hacen parte de los grupos armados, los soldados de las fuerzas oficiales que penetren las zonas selváticas, los desplazados por razones del conflicto o por otros motivos y, en general, quien visite las zonas selváticas del país. La prevención de la fiebre amarilla selvática solo es posible por medio de la vacunación. Para prevenir la forma urbana de la enfermedad, otra medida, además de la vacunación, es la puesta en marcha de programas de control del vector (Gráfico 1) (9).

**Gráfico 1**  
**Ciclos de vida selvático y urbano en el caso de fiebre amarilla (10)**



La enfermedad confiere inmunidad vitalicia, no se han reportado casos de segundos ataques. La inmunidad pasiva transitoria transferida por la madre inmune al recién nacido se prolonga por seis meses. Después de la vacunación contra la fiebre amarilla la inmunidad probablemente también es vitalicia pero oficialmente se recomienda un refuerzo después de diez años.

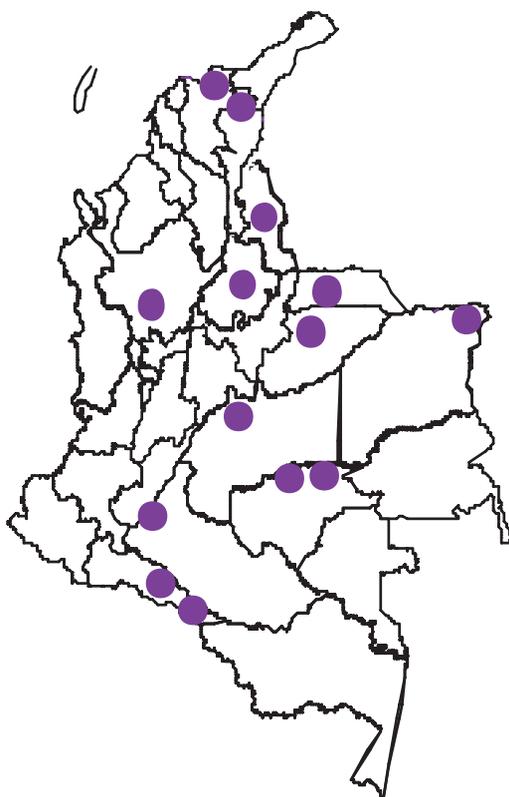
#### 4.1 Epidemiología en Colombia

El doctor Augusto Gast Galvis, hacia 1934, creó el Programa nacional de viscerotomía cuya base es el diagnóstico histopatológico de muestras hepáticas de sujetos fallecidos con fiebre e ictericia. Este programa permitió caracterizar el comportamiento de la fiebre amarilla espacial y temporalmente en el territorio colombiano. La zonas en Colombia donde tradicionalmente ha ocurrido la transmisión a seres humanos a partir de fuentes

selváticas son el valle del río Magdalena, el pie de monte oriental de la cordillera del mismo nombre, la hoya del río Catatumbo y las estribaciones de la Sierra Nevada de Santa Marta (Gráfico 2, Tabla 4) (11).

### Gráfico 2

#### Zonas geográficas de Colombia en las que se han reportado casos de fiebre amarilla entre 1991 y 2000



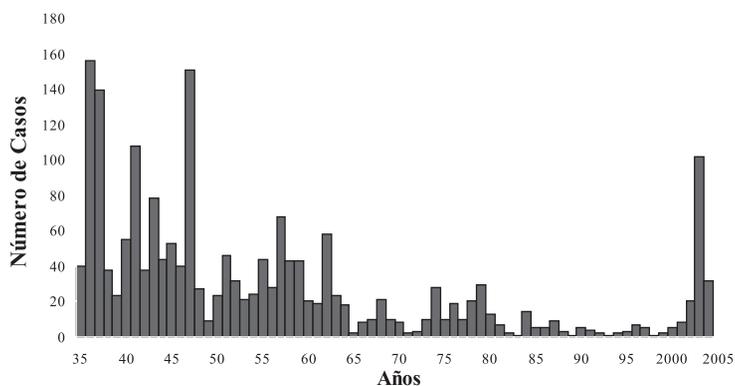
La vigilancia de la fiebre amarilla en el país ha permitido observar como esta entidad tiene un comportamiento edemo-epidémico. Desde la introducción de la vacuna, en 1936, la incidencia ha disminuido gradualmente, sin dejar de presentarse picos durante toda la serie de tiempo con brotes cada seis años aproximadamente, con tendencia al comportamiento estacional con dos picos en el año: diciembre - enero y julio - agosto. La entidad ha mostrado algunos picos en los años 1978-1979 y 2003-2004 (Gráfico 3).

**Tabla 4**  
**Focos enzoóticos donde se han presentado casos confirmados entre 1988 y 1998**

Departamento	Municipio	Departamento	Municipio
Antioquia	Zaragoza, Taraza, Urumita, Peque	Putumayo	Puerto Asís, Orito, Puerto Leguízamo
Magdalena	Santa Marta	Amazonas	Leticia, Puerto Nariño
Boyacá	Puerto Boyacá	Guaviare	San José del Guaviare, Guayabero
Santander	Cimitarra, Puerto Parra, Betulia, Landázuri, Bolívar, Curití, Albania, El Carmen	Meta	Macarena, San Martín, San Carlos de Guaroa, San Juan de Arama, Mapiripán, Vista Hermosa
Norte de Santander	Sardinata	Caquetá	San Vicente del Caguán, Guacamayas, Montañita, Cartagena del Chairá, Valparáiso
Cauca	Santa Rosa	Vaupés	Mitú
		Vichada	Puerto Carreño, Cumaribo

Fuente: UAECD - Epidemiología PAI, Minsalud - INS.

**Gráfico 3**  
**Número de casos de fiebre amarilla reportados en Colombia de 1934 a 2004**



En la epidemia ocurrida en los años 2003 y 2004 se reportaron casos en áreas selváticas cercanas de grandes ciudades de la zona Caribe (Valledupar y Santa Marta). En 2003, los primeros casos se registraron en los departamentos de Guaviare y Casanare. Ese año, se notificaron 101 casos humanos confirmados y 45 fallecidos (letalidad 44,5%), la gran mayoría se registró

en el departamento de Norte de Santander, frontera con Venezuela, en donde el brote había comenzado hacia las dos últimas semanas de 2002. El promedio de edad de los sujetos afectados fue 21 años, con rango entre 1 y 54. 61% de los casos ocurrió en hombres. La letalidad en los últimos años derivada de la enfermedad se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5**  
**Letalidad de la fiebre amarilla por departamento. 2000 a 2005**

Año	Departamento	Total	Muerto	Vivo	Letalidad
2000	Guaviare	2	2	0	100
	Meta	2	1	1	50
	Vichada	1	1	0	100
Total 2000		5	4	1	80
2001	Amazonas	1	1	0	100
	Guainía	1		1	0
	Guaviare	4	3	1	75
	Meta	1	1	0	100
	Vichada	1	0	1	0
	Importado Perú	1	1	0	100
Total 2001		9	6	3	66,7
2002	Amazonas	1	0	1	0
	Casanare	3	1	2	33,3
	Guaviare	12	5	7	41,7
	Meta	1	1	0	100
	Vichada	3	2	1	66,7
Total 2002		20	9	11	45
2003	Caquetá	1	1	0	100
	Casanare	2	1	1	50
	Cesar	6	4	2	66,7
	Guaviare	1	1	0	100
	La Guajira	3	1	2	33,3
	Magdalena	4	1	3	25
	Meta	2	2	0	100
	Norte Santander.	83	33	50	39,8
Total 2003		102	44	58	43,1
2004	Cesar	12	3	9	25
	La Guajira	3	1	2	33,3
	Magdalena	11	4	7	36,4
	Meta	2	2	0	100
	Norte Santander	2	1	1	50
	Importado Perú	1	1	0	100
Vichada	1	1	0	100	
Total 2004		32	13	19	40,6
2005	Caquetá	8	8	0	100
	Putumayo	6	2	4	33,3
	Santander	1	1	0	100
Total 2005		15	11	4	73,3

## 5. Objetivo

Estandarizar los procedimientos diagnósticos y de manejo de casos de fiebre amarilla en todo el territorio nacional con el fin de brindar una mejor atención a las personas afectadas.

## 6. Definición y aspectos conceptuales

### 6.1 Definición de la enfermedad

La infección con el virus de fiebre amarilla, de forma similar al dengue, muestra un amplio espectro de manifestaciones, desde formas asintomáticas hasta severas, pasando por cuadros leves y moderados (I2).

La fiebre amarilla es una enfermedad febril aguda, causada por un arbovirus, es decir, un agente que se transmite a las personas a través de la picadura de mosquitos. El virus pertenece a la familia flaviviridae y se multiplica principalmente en el hígado, produciendo cambios variables en su estructura y función. La enfermedad puede llevar a la muerte hasta 80% de las personas infectadas durante las epidemias (I3).

### 6.2 Descripción clínica

El período de incubación varía entre tres y seis días después de la picadura de un mosquito infectado. La enfermedad presenta un amplio espectro de severidad desde la infección subclínica, que en África llega a 80% de las infecciones durante epidemias, hasta la forma fatal que puede llegar también a 80% de las enfermedades aparentes, durante epidemias. Típicamente, la enfermedad se caracteriza por inicio súbito con fiebre, escalofrío, malestar, cefalea, mialgias generalizadas, lumbalgia, náusea y mareos.

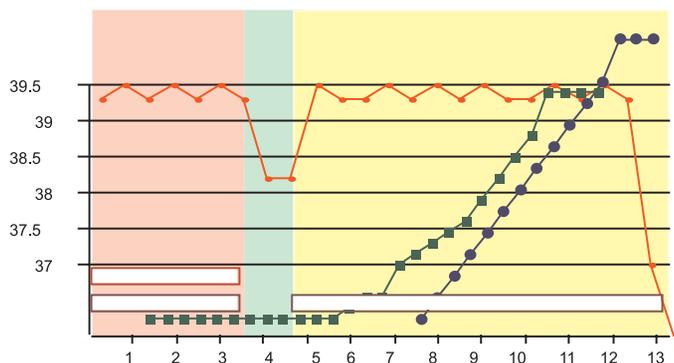
Desde la óptica clínica, la enfermedad se ha dividido en tres períodos característicos (Gráfico 4): infección, remisión e intoxicación.

En cuadros comportamiento de la IgM y en círculos la respuesta IgG.

#### 6.2.1 Período de infección

Corresponde a la fase congestiva de inicio súbito y síntomas generales como fiebre, escalofríos, disociación pulso-temperatura (signo de Faget), cefalea, hiperemia conjuntival, dolor lumbar por lo general severo, mialgias

**Gráfico 4**  
**Curva térmica, curso natural y respuesta inmune**  
**de la fiebre amarilla (10)**



generalizadas, postración, dolor a la palpación abdominal, náusea y vómito, que duran entre uno y cinco días. Los exámenes de laboratorio muestran usualmente leucopenia. Durante esta etapa, el enfermo puede servir de fuente de infección de un mosquito e iniciar, entonces, un nuevo ciclo de transmisión y, desde luego, en esta etapa es probable aislar el virus de las muestras de sangre con fines de diagnóstico.

### 6.2.2 Periodo de remisión

Inicia hacia el tercero o cuarto día de enfermedad; el paciente presenta una mejoría transitoria (entre 24 y 48 horas), reduciéndose o desapareciendo la fiebre y los síntomas generales. El virus, en esta etapa, desaparece bajo la acción de la respuesta inmune del sujeto afectado quien, por lo tanto, ya no sirve de fuente de infección a un mosquito que eventualmente le pique y las probabilidades de aislar el virus con fines diagnósticos son prácticamente nulas. Aquellos pacientes en quienes la enfermedad aborta en este momento, se recuperan sin más signos ni síntomas. Alrededor de 15 a 25% de los sujetos pasan de ésta a la siguiente fase en que la enfermedad reaparece con mayor compromiso sistémico y severidad.

### 6.2.3 Periodo de intoxicación

Está caracterizado porque predominan síntomas de insuficiencia hepática y renal, presentándose ictericia, hematemesis, melenas u otras manifestaciones hemorrágicas, oliguria, albuminuria y postración intensa. Entre las

variadas manifestaciones hemorrágicas se incluyen petequias, equímosis, epistaxis, gingivorragia o sangrado por los sitios de venopunción. En los casos fatales, además de la hepatitis, pueden ocurrir miocarditis, glomerulonefritis y encefalitis.

En los casos fatales, la hiperbilirrubinemia aparece en los primeros tres días alcanzando niveles máximos entre el día sexto y el octavo, cuando las condiciones del paciente son críticas. En aquellos no fatales, la hiperbilirrubinemia aparece más tarde y disminuye rápidamente. En todos los casos las aminotransferasas (AST, ALT) se elevan y en los fatales esto ocurre también tempranamente. Algunas veces, el aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) es mayor que el de la alanino aminotransferasa (ALT) debido, probablemente, al mayor compromiso miocárdico que hepático. La fosfatasa alcalina permanece normal o un poco aumentada.

## 7. Factores de riesgo

- Ingreso a cualquier región enzoótica sin haber sido vacunado previamente. Quienes trabajan en labores de tala de árboles tienen mayor riesgo, debido a que el corte hace que los mosquitos desciendan al nivel del suelo
- La enfermedad suele ocurrir con mayor frecuencia al final de la época de lluvias, cuando la densidad de los vectores es alta y la gente está cortando los bosques para preparar las tierras para la siembra o la ganadería. Esto explica por qué la mayoría de los casos son adultos jóvenes con edad comprendida entre 15 y 40 años y por qué los hombres son afectados cuatro veces más que las mujeres
- Los factores que actualmente condicionan la urbanización de la fiebre amarilla, se relacionan con la expansión geográfica y el alto nivel de infestación de las zonas urbanas por *Aedes aegypti*. Un individuo que sale de la selva con viremia puede ser picado por el vector urbano e iniciar la cadena de transmisión humano -*Aedes aegypti* -humano
- Los desplazamientos de población por causa del conflicto armado que afecta el país favorecen la presencia de asentamientos de poblaciones no vacunadas en áreas selváticas

- Bajas coberturas de vacunación en áreas endémicas
- Ausencia o falta de procesos de vigilancia en salud pública, incluyendo vigilancia activa centinela en zonas priorizadas.

## 8. Factores protectores

El principal elemento protector es la vacunación de la población susceptible (I6). Se recomienda que la vacuna debe ser administrada al menos diez días antes del ingreso a la zona de riesgo, pero estudios de viajeros a estas zonas muestran que estos lapsos no siempre son respetados. Si bien la vacuna puede conferir protección vitalicia, de una manera conservadora se estima que la duración del estado de protección es de diez años (A, I).

Para personas que viajan a zonas endémicas, se sugiere el uso de insecticidas como permetrina en la ropa, cuyo efecto es de larga duración resistiendo cuatro a cinco lavados y repelentes de uso tópico que contengan DEET en concentraciones entre 30 y 35%. Debe ser aplicado en la piel expuesta con la precaución de evitar contacto con las conjuntivas y otras mucosas debido a su toxicidad. En niños, se recomiendan concentraciones no mayores de 30% (B, 2b) (I7).

## 9. Factores pronósticos

Los hallazgos clínicos que se asocian con mal pronóstico son:

- Temperatura muy elevada al inicio de la enfermedad
- Progreso rápido al período de intoxicación, con aumento acelerado de la bilirrubina
- Trastorno hemorrágico severo con coagulación intravascular diseminada
- Falla renal con necrosis tubular aguda; aparición temprana de hipotensión, choque, coma y convulsiones.

## 10. Población objeto

Toda la población colombiana.

## 11. Características de la atención

Las medidas más importantes son de carácter preventivo, el diagnóstico rápido de los casos sospechosos y el tratamiento sintomático de los pacientes afectados.

## 12. Inmunización

La fiebre amarilla es una enfermedad inmunoprevenible. Una sola inoculación subcutánea de vacuna I7D de virus vivos atenuados induce, en diez días, la producción de anticuerpos específicos. La vacuna es eficaz, segura y se la utiliza hace más de sesenta años para la inmunización activa de niños y adultos contra la infección por el virus de la fiebre amarilla. Confiere inmunidad duradera, quizá para toda la vida, pero se recomienda aplicar refuerzos cada diez años (18, 19, 20, 21) (A, Ia).

La vacuna se mantiene liofilizada a 4°C y una vez reconstituida debe aplicarse antes de seis horas y preferiblemente en la primera hora, pues el título viral decrece muy rápido porque el virus es termolábil. Su vigencia internacional es de diez años, contados a partir del décimo día de aplicada. Algunos pacientes presentan dolor en el sitio de la aplicación, fiebre y malestar ocasional a la semana de aplicada o reacciones urticarianas en los alérgicos a proteínas del huevo (22, 23), (A, Ia).

El Plan nacional de vacunación contra la fiebre amarilla tiene tres etapas según priorización hecha con base en la presencia de circulación viral o vectores urbanos y las condiciones ecoepidemiológicas para presentar fiebre amarilla. La primera etapa de este plan se ha cumplido al 100% en los departamentos de Norte de Santander, La Guajira, Cesar, Magdalena y el distrito de Santa Marta. En estos lugares, se ha logrado vacunar al 100% de los mayores de un año residentes en los municipios con evidencia de circulación viral y sus municipios vecinos infestados por *Aedes aegypti*. El resto del plan comprende la vacunación de 16 millones de colombianos en 2006 (24). De igual modo, se continúa con la vacunación a todos los niños de un año en todo el territorio colombiano.

### 12.1 Contraindicaciones de la vacuna antiamarílica

Las siguientes se constituyen en contraindicaciones para la aplicación de la vacuna contra la fiebre amarilla:

- Ser menor de seis meses de edad. (25)  
Se han descrito casos de encefalitis posvacunal (enfermedad neurotrópica) por el virus I7D en menores de cuatro meses (tasa de 500-4000/1.000.000 de dosis aplicadas), por lo que la vacuna está contraindicada para menores de seis meses, estableciéndose así un margen mayor de seguridad (26)
- La edad recomendada de vacunación es a partir de los nueve meses de vida. Sin embargo, en casos de epidemias se pueden vacunar pacientes entre los seis meses y un año (27)(B, 2b)
- Se puede aplicar simultáneamente cualquier vacuna, incluso con otras inyectables de virus vivo, tales como sarampión, SRP (sarampión, rubéola y paperas), SR (sarampión, rubéola) y varicela, siempre y cuando se apliquen en sitios diferentes (28, 29, 30) (A, 1a)
- Si la vacuna contra la fiebre amarilla no se administra simultáneamente con otras vacunas inyectables de virus vivo (sarampión, SRP, SR y varicela), se respetará un intervalo mínimo de cuatro semanas entre las aplicaciones (A, 1a)
- La única excepción es la vacuna contra el cólera, que no se debe administrar simultáneamente con la vacuna contra la fiebre amarilla. Estas dos vacunas se deben aplicar con un intervalo mínimo de tres semanas, para que generen una buena respuesta inmunitaria (B, 2b) (31)
- Reacciones alérgicas a las proteínas del huevo
- Presencia de enfermedad febril aguda
- Mujeres embarazadas, salvo en situación de emergencia epidemiológica y siguiendo recomendaciones expresas de las autoridades de salud
- Por razones teóricas, no se recomienda la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla a mujeres embarazadas; sin embargo, no hay pruebas de que cause anomalías en el feto (32, 16). Para tomar la decisión de vacunar, debe evaluarse el riesgo epidemiológico frente al riesgo de desarrollo de la enfermedad en este grupo (C, 3)
- A personas de cualquier edad que padezcan alguna enfermedad relacionada con el timo (B, 1b)
- Personas inmunodeprimidas por enfermedad (por ejemplo, cáncer, leucemia, etc.) o por medicamentos

- Existen estudios que demuestran garantía en la aplicación de la vacuna anti-marihuana a pacientes con infección por VIH, siempre y cuando su recuento de linfocitos CD4 esté por encima de las 200 células/mm<sup>3</sup> (C, 33)
- Mayores de 60 años de edad. Presentan mayor posibilidad de reacciones adversas (34) (B, 2b).

Si existe alguna de las condiciones anteriores, el médico deberá ponderar en cada caso individual el riesgo de exposición contra el riesgo de inmunización y considerar otros medios alternativos de protección.

Es importante tener en cuenta que menos de 5% de los vacunados desarrollan cefalea moderada dolor muscular entre los cinco y diez días posteriores a la vacunación (35, 36, 37).

Se han reportado algunas complicaciones de tipo viscerotropo y neurotropo, principalmente en personas mayores de 75 años (38).

## 13. Diagnóstico

Los desplazamientos de población por causa del conflicto armado que afecta el país, favorecen la presencia de asentamientos de poblaciones no vacunadas en áreas selváticas.

Todo síndrome febril icterico proveniente de áreas enzoóticas de fiebre amarilla y sin antecedente de vacunación, es sospechoso, lo cual obliga al estudio de todos los casos de fiebre con ictericia a fin de descartar el diagnóstico de fiebre amarilla con la suficiente rapidez que requiere el carácter de la enfermedad desde la óptica de la salud pública. La confirmación de tales casos requiere el diagnóstico específico de laboratorio, el cual se hace en forma similar al dengue, tanto por identificación del virus como por procedimientos serológicos.

Los criterios de confirmación por laboratorio son también similares al dengue ya que ambos virus pertenecen a la misma familia flaviviridae.

### 13.1 Proceso diagnóstico y clasificación

Para efectos de facilitar el proceso diagnóstico y la vigilancia en salud pública se han adoptado las siguientes definiciones de caso:

*Caso probable:* toda persona con enfermedad consistente en fiebre de comienzo brusco seguida de ictericia dentro de las dos semanas siguientes al inicio de la fiebre, residente o procedente de zona de riesgo de fiebre amarilla y, que además, presente uno de los siguientes síntomas: epistaxis, gingivorragia, petequias/equimosis, sangrado digestivo; o que haya fallecido en las tres siguientes semanas de iniciados los síntomas a que se ha hecho referencia.

*Caso confirmado:* caso probable con confirmación de laboratorio por uno de los siguientes métodos:

- Aislamiento del virus de la fiebre amarilla en sangre o tejido hepático.
  - Presencia del antígeno vírico en sangre o tejido hepático detectado por técnicas inmunohistoquímicas
  - Presencia de genoma viral detectado por RT-PCR
  - Evidencia de infección viral aguda por aislamiento del virus en células AP61 derivadas de *Aedes pseudoscutellaris*, o de líneas celulares de mamífero como Vero, SW13, BHK-21 (B, 2b) (39)
- Presencia de IgM específica en suero inicial o un aumento decuatro veces los títulos de anticuerpos para fiebre amarilla entre el suero tomado en la fase aguda en comparación con el suero tomado durante la convalecencia.
  - En la fase aguda de la enfermedad se puede demostrar la presencia de anticuerpos virales en suero mediante el uso de pruebas ELISA, que utilizan anticuerpos monoclonales. Esta prueba tiene una sensibilidad de 69% y una especificidad de 100% comparada con el aislamiento (40)
  - Una sola prueba no reactiva de IgM tomada después del sexto día descarta la infección por virus de la fiebre amarilla
  - Una sola prueba reactiva de IgM puede ser confirmatoria apoyada, además, en criterios clínicos y epidemiológicos (B, 2b)
- Presencia de lesiones típicas en el hígado observadas en cortes de anatomía patológica.
  - Lesiones histopatológicas típicas leídas con hematoxilina y eosina en casos que no pueden ser estudiados con tinciones inmonohistoquímicas

- Este ha sido el método tradicional y más poderoso en casos mortales
- Se debe tomar un muestra hepática a todas las personas fallecidas con enfermedad febril de menos de diez días de evolución en los que se sospeche fiebre amarilla y otras entidades que afecten el hígado, como hepatitis viral fulminante, tuberculosis miliar, hepatitis fulminantes, leishmaniasis visceral y dengue hemorrágico
- Asociación epidemiológica: en brotes en los cuales ya se confirmó la presencia del virus de la fiebre amarilla y se conoce la presencia del vector.

En todo caso, es necesario recordar que un paciente no vacunado que procede de una zona endémica y muere de ocho a diez días después de haber desarrollado fiebre con ictericia y hemorragias, albuminuria y bradicardia, es fuertemente sospechoso de fiebre amarilla.

*Brote: por lo menos un caso confirmado.*

## 13.2 Otros laboratorios

Existen algunos paraclínicos que se pueden correlacionar con la evolución de la enfermedad (Gráfico 5) (C, 3)

### 13.2.1 Cuadro hemático

Leucopenia con linfopenia y plaquetopenia en los primeros días de enfermedad.

Incremento de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

### 13.2.2 Tiempos de coagulación

Tiempos de trombina y coagulación aumentados.

### 13.2.3 Aminotransferasas

Incremento en las cifras de aspartato y alanino aminotransferasas, además de los niveles de bilirrubinas (predominio de directa). Mientras más elevadas, indican mayor daño hepático y peor pronóstico.

La biopsia hepática está contraindicada dado el alto riesgo de hemorragia letal.

**Gráfico 5**  
**Cinética de algunos marcadores biológicos de infección**

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hemorragia				=====	=====	=====	=====	=====	=====
Ictericia				=====	=====	=====	=====	=====	=====
Oliguria				=====	=====	=====	=====	=====	=====
Albuminuria				=====	=====	=====	=====	=====	=====
Viremia	++++	++++	++++	++	+/-				
Antivuerpos NT					+	++	++	+++	++++

### 13.3 Diagnósticos diferenciales

- Infecciones virales: hepatitis virales B, hepatitis delta, hepatitis E, dengue, influenza, fiebres hemorrágicas por arenavirus
- Infecciones bacterianas: leptospirosis, fiebre tifoidea, tuberculosis miliar y paratifoidea
- Infecciones por rickettsias: fiebre recurrente por garrapatas, tifo, fiebre Q
- Infecciones parasitarias: malaria, leishmaniasis visceral
- Hepatotoxicidad por medicamentos y tóxicos: tetracloruro de carbono

## 14. Tratamiento

Todo paciente en quien se sospeche fiebre amarilla debe hospitalizarse y mantenerse bajo un toldillo con el fin de reducir las probabilidades de ser picado por *Aedes aegypti* (4I). Durante la fase aguda de fiebre amarilla, los pacientes deben ser protegidos de picaduras de mosquitos para evitar la diseminación de la infección y, además, establecer las precauciones de bioseguridad en el manejo de sangre y agujas (B, 2b).

Como se señaló, no existe un tratamiento específico para la enfermedad ni se dispone de drogas antivirales realmente eficaces que puedan ser utilizadas de rutina o de primera elección para atenuar el cuadro clínico.

Para reducir la morbimortalidad asociada con la enfermedad se recomienda hospitalizar al paciente en unidades de cuidados intensivos en casos de compromiso hemodinámico (presión arterial sistólica menor a 90 mmHg refractaria a infusión en bolo de líquidos endovenosos, asociada con signos

de hipoperfusión y oliguria), trastornos ácido básicos (acidosis metabólica severa), riesgo de falla hepática fulminante (PT prolongado > 2 veces del control normal o > 18 segundos, hipoglicemia o encefalopatía hepática) y falla renal aguda con requerimiento de soporte vasopresor. La vigilancia del paciente debe ser estrecha (C, 3)

Debe vigilarse la aparición de síntomas o signos que sugieren descompensación hepática, renal del paciente e inmediatamente instaurar tratamientos. Otras complicaciones que pueden presentarse son: coagulación intravascular diseminada, infecciones bacterianas secundarias, parotiditis, shock, coma y muerte. El manejo de las diversas complicaciones se hará de acuerdo con los protocolos de las diversas instituciones.

Si el paciente presenta falla hepática deben hacerse controles frecuentes de los tiempos de coagulación (TP, TPT) cada 24 horas; evitar la hipoperfusión y el uso de medicamentos que actúen sobre el sistema nervioso central (benzodiazepinas y barbitúricos), que pueden precipitar o agravar el compromiso encefálico. Asimismo, se recomienda mantener el aporte calórico necesario y evitar la hipoglicemia (C, 3).

El acetaminofén puede ser usado como antipirético y analgésico; el ácido acetilsalicílico está contraindicado debido a que favorece los fenómenos hemorrágicos, empeora la acidosis y causa irritación de la mucosa gástrica. Antiácidos y bloqueadores H2 tipo cimetidina y ranitidina se usan para reducir el riesgo de hemorragias digestivas. La administración de oxígeno, expansores de volumen plasmático, remplazo de sangre, puede ser requerida en los casos que presentan complicaciones como hipotensión, oliguria, inbalance electrolítico, hemorragia, y choque. La terapia dialítica puede ser necesaria en caso de falla renal. En casos de coagulación vascular diseminada puede ser requerido el uso de anticoagulantes, pero esto es muy controvertido. La terapia antibiótica adecuada debe administrarse oportunamente ante la evidencia de aparición de complicaciones infecciosas, las cuales suelen ser frecuentes en los casos severos (C, 3).

## 15. Viscerotomía

Si el paciente fallece, debe ser sometido a una autopsia completa o, al menos, una viscerotomía, o biopsia hepática postmortem, la cual deberá practicarse a toda persona que fallezca por un cuadro febril de menos de diez días de evolución (C, 3).

Su técnica es la siguiente:

Materiales necesarios

1. Cuchillo pequeño, bisturí o cuchilla.
2. Frasco con formol a 10% para depositar el tejido hepático obtenido.
3. Seda y aguja de sutura para cerrar la incisión practicada o algodón para taponar la incisión.
4. Agua y jabón para lavado de manos.
5. Guantes de cirugía.

Procedimiento

1. No deben estar presentes los familiares pero debe haberse explicado previamente la razón de hacerlo, además de la obligatoriedad del procedimiento. El cadáver no necesita ser sacado del ataúd.
2. Ubique el reborde costal inferior derecho.
3. Practique una incisión de aproximadamente 7 cm de longitud, paralela a este reborde, la cual debe incluir la piel, el tejido celular subcutáneo, el músculo y el peritoneo a fin de alcanzar la cavidad peritoneal.
4. Identifique el hígado y corte un fragmento de tejido de 2 x 1 cm, el cual se extrae e introduce en el frasco con formol al 10%.
5. Cierre la herida con sutura o un tapón de algodón.
6. Deseche la cuchilla u hoja de bisturí utilizada y lave sus manos con abundante agua y jabón.

La muestra debe obtenerse dentro de las siguientes ocho horas después de la muerte y a fin de lograr una fijación adecuada hacia el diagnóstico, se debe tener en cuenta lo siguiente:

1. La muestra obtenida no debe ser muy gruesa pues no penetra el formol a las partes más profundas del espécimen. Si es mayor de 2x1 cm, divídala al tamaño sugerido.
2. El formol debe cubrir completamente la muestra o muestras para estudio. Idealmente, la cantidad debe ser diez a veinte veces mayor que el volumen del tejido hepático.
3. En caso de no disponer de formol neutro (el indicado), puede usarse formol salino, reactivo que puede prepararse así : formol comercial 10ml; agua 90 ml; sal de cocina 1 g. Si no hay formol puede usarse

alcohol comercial corriente e inclusive bebidas alcohólicas como aguardiente o ron.

## 16. Actividades en salud pública

### 16.1 Investigación de caso y notificación

La fiebre amarilla es una de las enfermedades de notificación internacional de acuerdo con el reglamento sanitario. En esta clase de enfermedades es obligatoria la información de casos individuales sospechosos de forma inmediata desde la IPS al municipio y de éste al departamento y la nación. Por tanto, se debe utilizar la vía más rápida de comunicación.

Para la identificación de los casos se hará uso de las definiciones operativas de caso probable y confirmado, adoptadas en los protocolos de vigilancia en salud pública.

En caso de epidemia de fiebre amarilla selvática, se fortalecerá la inmunización de todas las personas residentes en zonas selváticas o áreas cercanas o que circulan por las mismas. Además, se requiere tratar siempre de evitar que personas no vacunadas penetren a senderos de selva donde se ha localizado la transmisión. En estas áreas, se deberá intensificar la vigilancia, la vacunación de residentes mayores de nueve meses y la inmunización de toda la población que viaje a ellas.

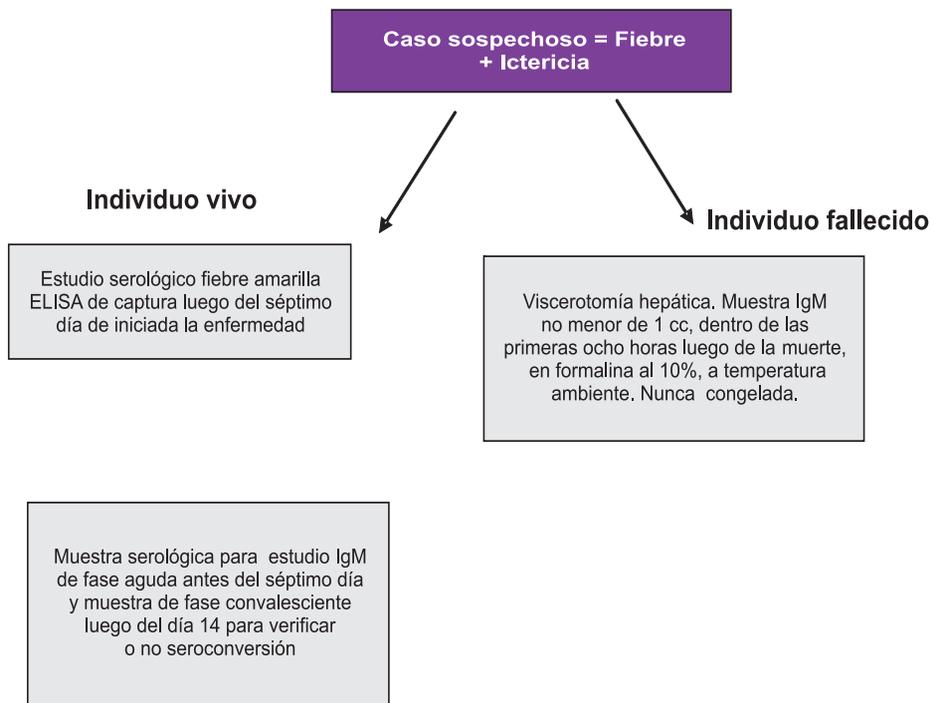
### 16.2 Labores de vigilancia en salud pública

*Véase el protocolo de vigilancia en salud pública correspondiente.*

# 17. Flujogramas

## Flujograma 1

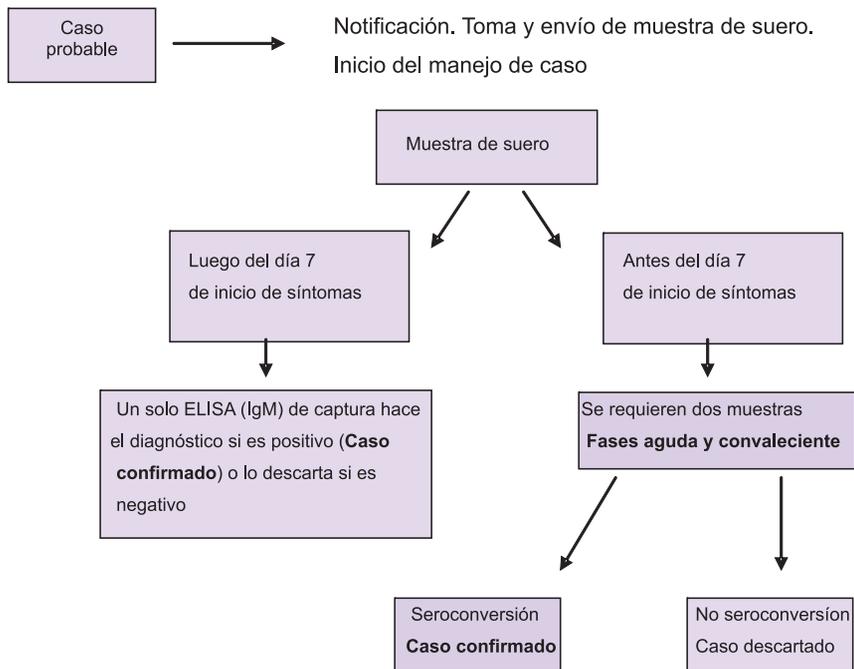
### Para la vigilancia centinela



**Nota:** Si la ELISA de captura luego del día 7 es positiva, el caso es confirmado y, por lo tanto, hay brote y deben desencadenarse las acciones de control. Igualmente, si hay seroconversión entre las dos muestras o el estudio inmunohistoquímico es positivo.

## Flujograma 2

### Para la vigilancia pasiva



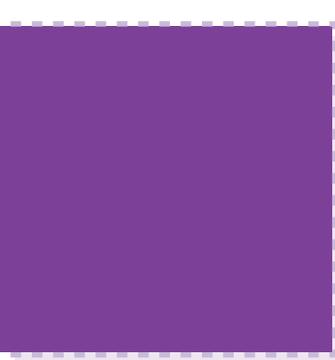
**Nota:** Si el paciente fallece y solamente pudo tomarse la muestra de fase aguda, debe hacerse una viscerotomía para estudio histopatológico e inmuno-histoquímica con el cual se confirmará o descartará el diagnóstico.

## Bibliografía

1. Monath T. *Yellow fever: an update*. The Lancet Infectious Diseases Vol I August 2001: 11-20.
2. República de Colombia. Ministerio de Salud. Decreto 412 de 2000. *Guía de atención fiebre amarilla*. 2000.
3. ASCOFAME ISS. *Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Dengue y fiebre amarilla 1998*.
4. Kish MA. *Guide to Development of Practice Guidelines. Clinical Infectious Diseases 2001*; 32: 851-4.
5. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. *Evaluación de la evidencia científica*. Med Clin (Barc) 1995; 105: 740-743.
6. OPS/OMS. *Control de la fiebre amarilla*. Guía práctica. Publicación científica 603. Washington, 2005.
7. Ministerio de Salud, Servicio de erradicación de la malaria, Instituto Nacional de Salud. *Fiebre Amarilla en la Sierra Nevada de Santa Marta: Estudio y control de una epidemia*. Imprenta del Servicio de erradicación de la malaria. Bogotá, Marzo 1980.
8. Vega A. *Fiebre amarilla: a propósito de la alerta*. MedUNAB 2004; 7: 15-20.
9. Rodríguez G, Velandia MP, Boshell J. *Fiebre amarilla la enfermedad y su control*, Instituto Nacional de Salud, Bogotá 2003.
10. Vargas MA. *Virología Médica*. Universidad Nacional de Colombia, 2002.
11. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Volumen 9, Número 10. Mayo 30 de 2004.
12. Jones M, Wilson D. *Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the epidemic on the Jos Plateau, Nigeria*. Bulletin of the World Health Organization 1972; 46: 63-5.
13. Monath T. *Yellow fever: a medically neglected disease*. Report on a seminar. Rev Infect Dis 1987; 9: 165-75.
14. Benenson A. OPS/OMS. *Manual para el control de las enfermedades transmisibles*. Publicación Científica 564. Decimosexta edición. 1997: 188-92.
15. Kerr J. *The clinical aspects and diagnosis of yellow fever*. In, Strode G, editor, Yellow Fever. NY/McGraw-Hill, 1951: 29-40.
16. Monath T, Nasidi A. *Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria*. Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 74-9.

17. Miot HA, Batistella RF, Batista KDA. *Comparative study of the topical effectiveness of the Andiroba oil (Carapa guianensis) and DEET 50% as repellent for Aedes sp.* Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. 2004; 46 (5): 253-6.
18. Pfister M, Kürsteiner O, Hilfiker H, et al. *Immunogenicity and safety of BERNA-YF compared with two other 17D yellow fever vaccines in a phase 3 clinical trial.* The American journal of tropical medicine and hygiene. 2005; 72 (3): 339-46.
19. Belmusto-Worn VE, Sánchez JL, McCarthy K, et al. *Randomized, double-blind, phase III, pivotal field trial of the comparative immunogenicity, safety, and tolerability of two yellow fever 17D vaccines (AriVax and YF-VAX) in healthy infants and children in Peru.* The American journal of tropical medicine and hygiene. 2005; 72 (2): 189-97.
20. Monath TP, Nichols R, Archambault WT, et al. *Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial.* The American journal of tropical medicine and hygiene. 2002; 66 (5): 533-41.
21. Osei-Kwasi M, Dunyo SK, Koram KA, et al. *Antibody response to 17D yellow fever vaccine in Ghanaian infants.* Bulletin of the World Health Organization 2001; 79 (11): 1056-9.
22. Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barrett P, Kirkpatrick C, Blondeau C. *Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines.* The American journal of tropical medicine and hygiene 1999; 60 (6): 1045-50.
23. Roche JC, Jouan A, Brisou B. *Comparative clinical study of a new 17D thermostable yellow fever vaccine.* Vaccine. 1986; 4 (3): 163-5.
24. Ministerio de la Protección Social, Programa Nacional de Salud, 2002-2006. Bogotá: 2003.
25. WHO, "Global Advisory Committee on Vaccine Safety (2-3 December 2004)". Wkly Epidemiol Rec. 2005; 80 (1):3-7.
26. Jennings A, Gibson C, Millar L, et al. *Análisis of a yellow fever virus isolated from a fatal case of vaccine associated human encephalitis.* J Infect Dis 1994; 169: 512-8.
27. Osinusi K, Akinkugbe FM, Akinwolere OA, Fabiyi A. *Safety and efficacy of yellow fever vaccine in children less than one-year-old.* West African journal of medicine. 1990; 9(3): 200-3.
28. Stefano I, Sato HK, Pannuti CS. *Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine.* Vaccine. 1999; 17 (9-10) : 1042-6.
29. Adu FD, Omotade OO, Oyedele OI, Ikusika O. *Field trial of combined yellow fever and measles vaccines among children in Nigeria.* East African medical journal 1996; 73 (9): 579-82.

30. Lhuillier M, Mazzariol MJ, Zadi S. *Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six to nine months.* Journal of biological standardization; 1989; 17 (1): 9-15.
31. Kollaritsch H, Que JU, Kunz C, Wiedermann G, Herzog C, Cryz SJ. *Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine.* The Journal of infectious diseases. 1997; 175 (4): 871-5.
32. Robert E, Vial TB, Schaefer CS. *Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy.* Vaccine 1999; 17: 283 - 285.
33. Tattevin P et al. *Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV infected patients.* aids 18: 825-827, 2004.
34. Kitchner S. *Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the yellow fever 17D vaccine ARILVAX.* Vaccine 2004: 2103-5.
35. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS, et al. *Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002.* MMWR 2002; 51 (RR-17): 1-11.
36. Kirkpatrick BD, Alston WK. *Current immunizations for travel. Tropical and travel-associated diseases.* Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 369-74.
37. Centers for Disease Control and Prevention. *Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination: United States, 2001-2002.* MMWR 2002; 51: 989-93.
38. Martin M, Tsai T, Cropp B, et al. *Fever and multisystem organ failure associated with 17D yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases.* The Lancet 2001; 358: 98-104.
39. Deubel V, Huerre M, Cathomas G, Drouet MT, Wuscher N, Le Guenno B, et al. *Molecular detection and characterization of yellow fever virus in blood and liver specimens of a non-vaccinated fatal human case.* J Med Virol 1997; 53: 212-7.
40. Saluzzo J-P, Monath TP, Cornet M. *Comparison de différentes techniques virologiques pour la détection du virus de fièvre jaune dans les prélèvements humains et des lots de moustiques. Intérêt d'une méthode rapide de diagnostic par ELISA.* Ann Inst Past Virol 1985; 136E: 115-29.
41. Leontsini E, Gil E, Kendall C, Clark GG. *Effect of a community-based Aedes aegypti control programme on mosquito larval production sites in El Progreso, Honduras.* Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1993; 87 (3): 267-71.





Guía 23  
Guía de atención  
de la enfermedad de Chagas

Jefferson Buendía  
Revisor

Carlos Agudelo Calderón  
Director del Proyecto

Rodrigo Pardo  
Coordinador

Hernando Gaitán  
Coordinador

Pío Iván Gómez  
Coordinador

Análida Pinilla Roa  
Coordinadora

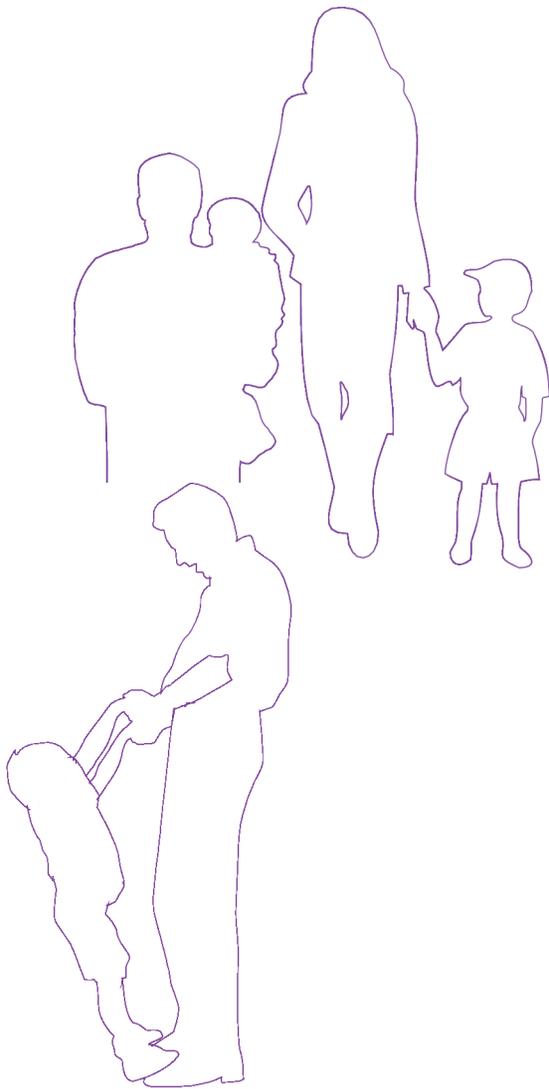
Juan Carlos Bustos  
Coordinador

Claudia Liliana Sánchez  
Asistente de investigación

Francy Pineda  
Asistente de investigación

## Lista de participantes en la socialización

INSTITUCION	NOMBRE
Ministerio de la Protección Social	Adriana Cristina Pulido
Ministerio de la Protección Social	Julio César Padilla
Ministerio de la Protección Social	Jesús Chacón
Instituto Nacional de Salud	Carolina Flórez
Instituto Nacional de Salud	Zulma Ahumada
Instituto Nacional de Salud	Pilar Zambrano
Instituto Nacional de Salud	Santiago Nicholls
EPS Sánitas	David Llanos
Organización Panamericana de la Salud	Martha Saboyá
Sociedad Colombiana de Cardiología	Fernando Rosas
CIMPAT - Universidad de los Andes	Felipe Gulh
Cintrop	Víctor Ángulo
Universidad El Bosque	Hernando Matiz
Universidad de Antioquia	Gabriel Parra
Universidad Nacional	María Clara Echeverry
Universidad Nacional	Consuelo López
Universidad Nacional	Jenny Gaona
Universidad Nacional	Jefferson Buendía
Universidad Nacional	Claudia Sánchez



# Contenido

	Página
1. Introducción.....	
2. Metodología .....	
3. Justificación .....	
4. Objetivo .....	
5. Epidemiología.....	
6. Definición y aspectos conceptuales .....	
7. Factores de riesgo .....	
8. Población objeto.....	
9. Características de la atención.....	
9.1 Fase aguda .....	
9.1.1 Diagnóstico de laboratorio .....	
9.1.2 Consideraciones generales de tratamiento .....	
9.1.3 Terapéutica.....	
9.1.4 Drogas de elección	
9.2 Fase indeterminada .....	
9.3 Fase crónica.....	
9.4 Chagas transfusional .....	
9.5 Chagas congénito.....	
10. Actividades de vigilancia en salud pública .....	
11. Flujogramas .....	
12. Cuadro de Evidencias .....	

**I3. Bibliografía** .....

**I3. Cuadro de evidencias** .....

**Tablas y Figuras**

**Tabla 1.** Grados de recomendación y niveles de evidencia .....

**Tabla 2.** Clasificación clínica de la cardiomiopatía de chagas .....

**Mapa I.** Riesgo de transmisión de la enfermedad de chagas .....

**Gráfica I.** Imagen tomada de la biblioteca virtual de salud .....

**Cuadro I.** Paciente con enfermedad chagásica aguda .....

**Cuadro 2.** Cuadro de evaluación clínica cardiovascular  
del paciente Seropositivo .....

**Algoritmo** paciente seropositivo .....

**Algoritmo** paciente fase crónica .....

**Algoritmo** diagnóstico y manejo de chagas congénito .....

## 1. Introducción

La enfermedad de Chagas (ECh) es el resultado de la infección por el *Trypanosoma cruzi*. En Colombia, zona endémica para la enfermedad, existe al menos un millón de personas infectadas y tres millones en riesgo. Por lo anterior, el Ministerio de la Protección Social avaló la creación de una *Guía de atención de la enfermedad de Chagas* para el país.

Este conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia, permitirán a los diferentes usuarios tener información sobre la enfermedad, y las formas de diagnóstico y tratamiento para un adecuado manejo del paciente. Cada paciente debe ser evaluado en particular y el clínico definirá si requiere de evaluación y tratamiento por parte de otros especialistas.

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Éstas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

## 2. Metodología

Se elaboró una estrategia participativa que incluyó la realización de búsquedas sistemáticas, analizando su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas y comisiones nacionales del mundo académico y del sector privado. Para la construcción de la Guía se consultaron las siguientes fuentes electrónicas de información biomédica: MEDLINE® (desde su aparición hasta junio del 2005), LILACS® (desde su aparición hasta junio del 2005), el COCHRANE Contro-

lled Trials Register (CCTR, Número I, 2000). Asimismo, la búsqueda se complementó con una manual en artículos de revisión recuperados de revisiones sistemáticas, narrativas y los consensos de la OPS. Para minimizar los sesgos de publicación, se adelantaron averiguaciones con autoridades académicas en busca de información no publicada. Se realizó un análisis cualitativo de la información ponderado por la calidad metodológica, tanto de las fuentes primarias como del soporte bibliográfico de revisiones y consensos, para elaborar las conclusiones. Para esta actualización se utilizó la metodología de clasificación de la evidencia en niveles de evidencia y grados de recomendación utilizada (10) (Tabla 1).

**Tabla 1**  
**Grados de recomendación y niveles de evidencia**

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados <sup>1</sup> (homogéneos entre sí )
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí )
	2B	Estudio individual de Cohortes/ Eca individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

<sup>1</sup> ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

A lo largo del documento se citará la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y, luego, el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia I: (AI).

### 3. Justificación

La enfermedad de chagas (Echa), es el resultado de la infección por el *Trypanosoma cruzi*. Según la OMS, 16 a 18 millones de personas están infectadas y 100 millones están en riesgo de estarlo en Latinoamérica (1). En Colombia, zona endémica para la enfermedad, existe al menos un millón de personas infectadas y tres millones en riesgo (2, 3). La Echa y sus desenlaces explican la pérdida de 2.740.000 AVADS (años de vida ajustados por discapa-

cidad) en el continente, constituyendo la carga más alta debida a enfermedad tropical alguna (4, 5), pese a lo cual esta patología ha sido ubicada entre las tres enfermedades más abandonadas del mundo (6).

En Colombia, la infección por *Trypanosoma cruzi* se ha detectado con frecuencia a lo largo del valle del río Magdalena, en la región del Catatumbo, la Sierra Nevada de Santa Marta, el piedemonte de los Llanos orientales y la serranía de la Macarena. Los departamentos que presentan una mayor endemia son: Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Boyacá, Meta, Casanare, Arauca, Tolima, Huila y Bolívar (7).

Frente a esta problemática, de gran magnitud, se hace necesaria la elaboración y presentación por parte del Ministerio de la Protección Social, de la *Guía para la atención de la enfermedad de Chagas* en Colombia, en lo que han venido trabajando el equipo técnico del Ministerio y la Universidad Nacional de Colombia, bajo la revisión de expertos de trayectoria en la materia, reconocidos por la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas y la Asociación Médica Colombiana (AMC).

## 4. Objetivo

Ofrecer lineamientos para un diagnóstico adecuado, precoz y tratamiento oportuno que garantice tanto prevenir complicaciones y secuelas causadas por la enfermedad de Chagas, como la mejoría del cuadro clínico y uso racional de medicamentos; buscando de esta manera evitar muertes asociadas con cuadros crónicos de la enfermedad.

## 5. Epidemiología

Existen alrededor de ocho millones de personas, en Colombia, que están expuestas a la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas y se estima entre 700.000 y 1.200.000 las personas infectadas en el país (2). El estudio nacional de seroprevalencia y factores de riesgo de la enfermedad de Chagas, realizado en una muestra representativa de la población y las viviendas, encontró una prevalencia de infección chagásica de 35 por 1.000 niños menores de 15 años, principalmente en la región oriental del país (8). Esto indica que, en esta región, cerca de 37.500 niños pueden estar afectados por la enfermedad.

Después de realizar las encuestas serológicas y entomológicas en el con-cierto se cuenta hoy día con datos confiables sobre la distribución de los vectores, índices de infestación domiciliar y prevalencia de infección en es-colares en las áreas comprometidas.

Los resultados de la encuesta entomológica confirmaron que los princi-pales vectores adaptados a habitantes humanos en su orden de importancia como vectores de la *Tripanosomiasis americana* son: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma di-midiata*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*.

Las áreas geográficas más comprometidas son Arauca, Boyacá, Cundina-marca, Santander, Norte de Santander, Casanare y Meta.

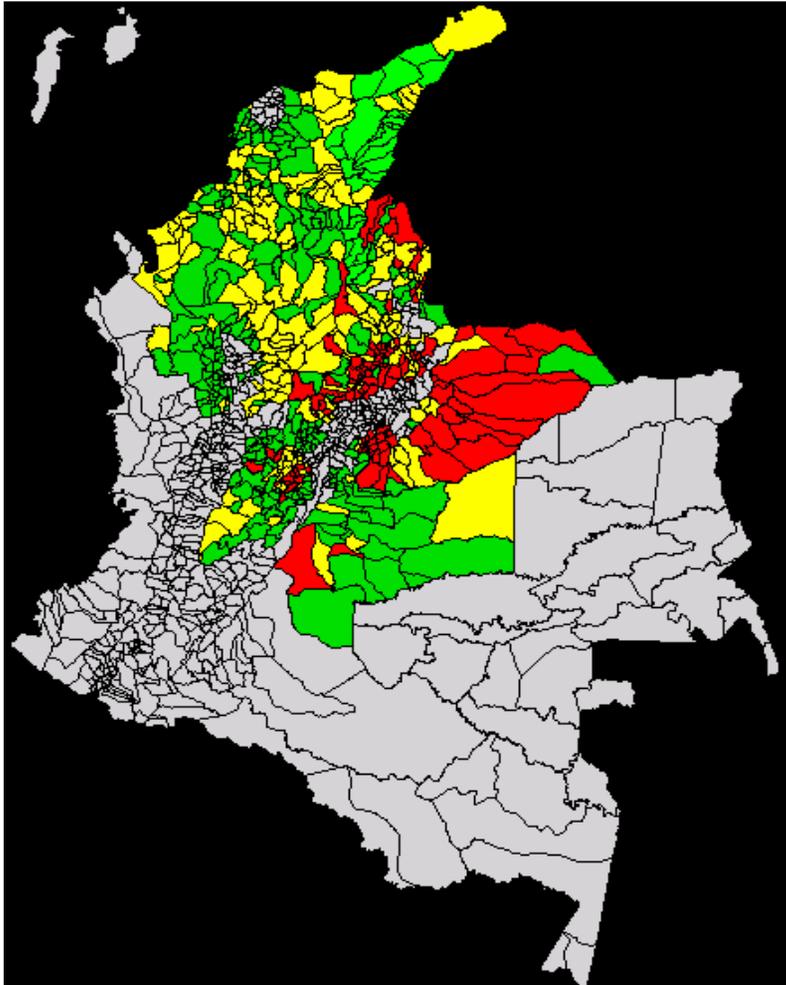
La transmisión vectorial representa un problema de salud pública en los departamentos de Arauca (6.1 casos /1.000 habitantes), Casanare (23.8 casos /1.000 habitantes), Norte de Santander (10.9 casos /1.000 habitan-tes), Santander (3.9 casos /1.000 habitantes) y Boyacá (7.2 casos /1.000 ha-bitantes) (8). El Estudio nacional de seroprevalencia permitió, también, identificar las áreas de mayor riesgo de transmisión vectorial en el país (en el nivel munici-pal) así como la distribución de los principales vectores de *T. cruzi* (Mapa de riesgo de transmisión) (9).

Se han realizado estudios puntuales de morbilidad en población adulta, con el objetivo de determinar la frecuencia y gravedad de la cardiopatía en poblaciones de individuos chagásicos no seleccionados en Boyacá, Santander y grupos indíge-nas de la Sierra Nevada de Santa Marta, encontrándose una seropositividad entre 19,4 y 47% y alteraciones electrocardiográficas entre 25 y 47,8% (8, 9).

## 6. Definición y aspectos conceptuales

La enfermedad de Chagas o *Tripanosomiasis americana* es una afección parasita-ria hística y hemática producida por *Trypanosoma cruzi*, protozoo flagelado, sangui-neo que anida y se reproduce en los tejidos (11). *Trypanosoma cruzi* comprende una población heterogénea de parásitos que circula entre animales silvestres, domés-ticos, insectos triatominos y el hombre (12); pero solo aquellos triatominos que se relacionan con el hombre en su ambiente intradomiciliario tienen importancia en la transmisión. *Triatoma infestans* al sur de la línea ecuatorial, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* (Gráfico I) al norte de ella, son conside-radas las especies vectoras más importantes (13).

Mapa 1  
Mapa de riesgo de transmisión de la enfermedad de chagas



El *Trypanosoma* puede ser transmitido de varias formas, la más importante por contaminación de piel y mucosas con heces de triatomíneos infectados, lo cual ocurre cuando al picar estos defecan sobre el huésped, dejando tripomastigotes metacíclicos en contacto con conjuntivas oculares, pequeñas ulceraciones de la piel producidas por el rascado o la penetración de la proboscis del insecto en el momento de la picadura y por consumo de alimentos o bebidas que han sido contaminados con heces de triatomíneos infectados (12, 14).

La forma transfusional ocurre por la presencia de tripomastigotes vivos e infectantes en la sangre de donantes provenientes de zonas endémicas. La tercera forma más importante de transmisión es la congénita, la cual ocurre por el paso a través de la placenta hacia el feto, cuando la madre está infectada; otra forma de transmisión es la ocurrida accidentalmente por punción con material contaminado y la ocurrida mediante la leche materna, esta última se comentará posteriormente en el subtítulo de chagas congénito (15).

## 7. Factores de riesgo

La endemia humana está limitada a áreas en las que por diferentes factores bioecológicos, políticos, socio-económicos y culturales, los triatomíneos se han domiciliado y están en estrecho contacto con el hombre (B, 2a) (16). Entre los factores de riesgo se encuentran la calidad de la vivienda rural, determinada por el tipo de construcción, los materiales usados y los acabados de los techos, paredes y pisos (B, 3a) (17), así como el desconocimiento del riesgo de convivir con triatomíneos (B, 3a) (18) y la ausencia de programas de control y vigilancia epidemiológica en los cuales se involucra a la comunidad (B, 3a) (19-20).

La evidencia de los factores determinantes del desarrollo de la cardiopatía chagásica en la etapa crónica de la enfermedad proviene de estudios de cohorte en áreas endémicas de Brasil, Argentina, México y Venezuela (20-26). Entre los factores mencionados por estas investigaciones se encuentran la gravedad de la etapa aguda (21-22), los altos niveles de parasitemia persistentes (21) y las continuas reinfecciones por habitar en zona endémica con alta infestación (21, 24) (C, 4). Sin embargo, problemas metodológicos presentes en estos estudios como heterogeneidad en las poblaciones al inicio de la cohorte, cambios en la definición de caso durante el seguimiento, evaluaciones no enmascaradas de desenlace y poco control de la reinfección durante el seguimiento, limitan la fortaleza de la evidencia acerca de factores pronósticos de la enfermedad.

## 8. Población objeto

Población que reside o que circula por áreas endémicas de enfermedad de chagas en Colombia y todas las personas con diagnóstico de cualquiera de las formas de esta enfermedad.

## 9. Características de la atención

En la evolución natural de la enfermedad de Chagas se distinguen tres fases con presentaciones clínicas, criterios diagnósticos y terapéuticos diferentes. La enfermedad se inicia con una fase aguda caracterizada por síndrome febril infeccioso y parasitemia, seguida por una fase indeterminada -asintomática y silente- para finalizar en la etapa crónica con lesiones manifiestas e irreversibles, especialmente cardíacas (B, 2b) (25-27).

### 9.1 Fase aguda

*Definición:* el período de incubación es de duración variable, con un término medio de una semana. Una vez terminado éste, se inicia un cuadro clínico caracterizado por la presencia del parásito en la sangre acompañada de un síndrome febril y otras manifestaciones clínicas; signos inespecíficos de cualquiera otra causa de síndrome febril agudo. Este cuadro clínico puede pasar inadvertido, diagnosticándose solo en el 1 ó 2% de todos los pacientes (C, 4) (28-30).

Esta fase aguda de la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, teniendo la enfermedad peor pronóstico si la infección aguda se presenta en niños menores de dos años (B, 3b) (30).

- Antecedente epidemiológico: se debe sospechar en todo paciente con síndrome febril y antecedentes epidemiológicos (conocimiento del vector, vivienda, procedencia), que haya presentado transfusiones dentro de los noventa días previos a la consulta; infección accidental en trabajadores de la salud, convivientes de personas con antecedente de evidencia serológica o parasitología de *T. cruzi*, madre con serología positiva y transplantado en tratamiento con drogas inmunosupresoras con evidencia serológica o parasitología de *T. cruzi* (C, 4) (30, 31)
- Presentación clínica: las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en poblaciones similares a la nuestra incluyen (32-33), síndrome

Los resultados de la encuesta entomológica confirmaron que los principales vectores adaptados a hábitat humanos en su orden de importancia como vectores de la tripanosomiasis americana son: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*.

febril 84,7%, mialgia (50%), cefaleas (47,5%), signo de Romaña (edema bipalpebral, unilateral con adenopatía preauricular) (45,8%), signos de falla cardíaca (17%) con 100% de miocarditis aguda en las biopsias endomiocárdicas, hepatomegalia (8,5%), edema (3,4%) y chagoma (induración en el sitio de la piel por donde ocurrió la entrada del parásito) (1,7%). Los patrones sintomáticos más frecuentes son fiebre, mialgia, cefalea y signo de Romaña (20,2%), fiebre, mialgia y cefaleas (11,9%), y solo fiebre (11,9%). La miocarditis se puede presentar con o sin manifestaciones de compromiso cardíaco (prolongación PR e intervalo QT, cambios de la onda T, disminución del voltaje QRS, extrasístole ventricular, bloqueo de la rama derecha (mal pronóstico en la fase aguda); imagen radiológica aumentada del corazón (predomina ventrículo izquierdo, 85%), pericarditis y derrame pericárdico (que puede llevar a taponamiento cardíaco) y falla cardíaca (C, 4) (34). Otras manifestaciones posibles de la enfermedad en esta fase incluyen en menor proporción en lactantes irritabilidad y llanto continuo, en adolescentes y adultos cefalea, insomnio, astenia, mialgias, y meningoencefalitis o encefalitis, hipoproteinemia (reducción de suero-albúmina y aumento de las globulinas alfa, beta y gama), hemograma de los pacientes en esta fase muestra una ligera leucocitosis con linfocitosis y tendencia a leucopenia, diarrea, adenopatías generalizadas o regionales con predominio cervical e inguinal; orquiepidimitis y parotiditis (C, 4) (29).

### 9.1.1 Diagnóstico de laboratorio

Inicialmente, en todo caso sospechoso se debe demostrar la presencia del parásito por cualquiera de los métodos disponibles (C, 4) (31-34). La mayoría de la evidencia donde evalúan la eficiencia diagnóstica de las pruebas tanto parasitológicas como serológicas, no solo en esta fase sino en las demás, presenta problemas respecto a muestreos pseudo retrospectivos (sesgo de selección) (35), y evaluaciones no enmascaradas e independientes de las pruebas (sesgo de verificación) por lo que es frecuente encontrar heterogeneidad en los estimados de sensibilidad y especificidad de los mismos

Se debe comenzar por el examen en fresco (examinar un mínimo de 200 campos en 400X), en caso de ser negativo se debe seguir con métodos de concentración como microhematocrito o strout, si la sospecha persiste, en caso de negatividad, se pueden repetir los exámenes en días sucesivos. En

caso de no encontrarse el parásito se deben realizar exámenes serológicos específicos para anticuerpos IgG (ELISA) (B, 3b) (35-38). Si el resultado es positivo, deberá confirmarse con una segunda prueba serológica (técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a I: 32) (38). Si son reactivas, se considera al individuo como infectado; si no son reactivas, se considera no infectado. Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado del infectado: se recomienda realizar la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a I:16 (36, 37, 39) (B, 2a).

### 9.1.2 Consideraciones generales de tratamiento

El tratamiento tripanosomicida tiene como objetivo curar la infección y disminuir la probabilidad de desarrollar la fase crónica de la enfermedad (39-42).

Para realizar el tratamiento etiológico es indispensable asegurar que previamente se ha interrumpido la transmisión vectorial, con el fin de evitar la reinfección (43-47).

El medicamento debe administrarse con seguimiento clínico y de laboratorio. Todo paciente en quien se haya confirmado el diagnóstico con los métodos anteriores, se debe realizar los siguientes exámenes antes de iniciar el tratamiento (B, 3b) (47-48, 52): hemograma con recuento de plaquetas, transaminasa glutámico oxalacético (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP), parcial de orina y nitrógeno ureico y creatinina.

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento (indicador de curación parasitológica) se recomienda documentar la disminución de los títulos de anticuerpos anti *T. cruzi*, utilizando la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a I:16 (38, 47). Las pruebas deben realizarse a los 6, 12, 24, 36 días sucesivamente hasta su negativización. Se considera curado cuando hay negativización serológica persistente (dos o más pruebas seguidas en un intervalo de tiempo de seis o doce meses entre cada una) (A1, B2b) (47, 48).

Indicaciones de tratamiento en la fase aguda: todo paciente de fase aguda, cualquiera que sea su mecanismo de transmisión o en agudización en pacientes con VIH o con terapia inmunosupresora (A,I) (47-52).

### 9.1.3 Terapéutica

El nifurtimox y el benzonidazol son las únicas drogas aceptadas internacionalmente y empleadas por la mayoría o la totalidad de los autores para tratamiento. Sin embargo, el benzonidazol es hasta ahora el único medicamento registrado ante el INVIMA y disponible en Colombia.

### 9.1.4 Drogas de elección

- Benzonidazol. Comprimidos de 100 mg

*Dosis:* la administración en dos tomas diarias; en las siguientes a una dosis entre 5-10 mg/kg./día independiente del grupo de edad.

*Duración:* 60 días para el tratamiento de todos los casos.

La mayoría de los pacientes por debajo de los 10 años tienen reacciones adversas escasas y las más frecuentes son las exantemáticas, habitualmente de tipo morbiliformes, con menos frecuencia náuseas, vómito, granulocitopenia, epigastralgias. En adultos neuritis distales (palmar o plantar), depresión psíquica e insomnio (B, 3b) (50-52).

Nifurtimox. Comprimidos de 120 mg

Dosis:

- Recién nacido y hasta los dos meses de vida: 10 mg/kg/día administrados en dos tomas (cada doce horas)
- Lactantes: 10 mg/kg/día administrados en tres tomas (cada ocho horas)
- Adolescentes y adultos jóvenes: 8 mg/kg/día en tres tomas (cada ocho horas)
- Adultos: 8 mg/kg/día (máximo 700 mg en 24 horas) administrados en tres tomas (cada ocho horas).

El tratamiento debe iniciarse en forma gradual para disminuir el riesgo de aparición de efectos indeseables. El primer día administrar 1/4 de la dosis óptima. El segundo y tercer días dar la mitad de la dosis óptima y el cuarto día llegar a la dosis máxima; a partir de allí, administrar así hasta terminar el tratamiento. Ante la aparición de efectos adversos (insomnio frecuente, anorexia, pérdida de peso, reacciones alérgicas cutáneas, alteraciones psíquicas y alteraciones renales), suspender en forma transitoria, efec-

tuar tratamiento sintomático, esperar la desaparición de los efectos adversos y reinstalar la dosis óptima (A, I) (47, 48).

Duración: 30-60 días para los casos agudos.

En caso del tratamiento en lactantes iniciarlo a la mitad de las dosis, con controles de hemograma normal en la primera semana, hasta alcanzar la dosis óptima de 10 mg/kg/día (A, I) (47, 48, 51).

El esquema terapéutico en casos de accidente de laboratorio es de 10 días, a partir de ocurrido el accidente, con dosis de 7 a 10 mg/kg/día (A,I) (47, 48, 51).

### 9.1.5 Contraindicaciones

Trastornos neurológicos, hepáticos o renales severos (50-52). El benzonidazol y el nifurtimox no deben ser administrados a mujeres embarazadas (A, I) (47-52).

### 9.1.6 Recomendaciones generales

- Los pacientes cursando fase aguda deben ser tratados, cuando sea posible, y hospitalizados durante los primeros días del tratamiento según el curso clínico y complicaciones con las cuales curse el paciente (D, 5) (47-48)
- La vivienda donde reside el paciente a ser tratado debe estar libre de triatominos para evitar reinfección excepto en los casos agudos (B, 3b). (47, 48, 50)
- Durante el tratamiento debe haber abstención en el consumo de bebidas alcohólicas. Evitar el consumo excesivo de grasa, frituras, picantes. Evitar exposiciones prolongadas al sol (B, 3b) (47-50)
- Ante la aparición de cualquier efecto adverso disminuir la dosis o, eventualmente, suspender de forma transitoria, según el compromiso del paciente, realizar el tratamiento sintomático y reinstalar el tratamiento específico. En caso de persistencia o reaparición de los efectos adversos suspender el tratamiento ( B, 3b) (47-48, 51)
- No se recomienda el tratamiento durante la lactancia porque la droga afecta el proceso de amamantamiento (B, 3b) (47, 48, 52).

### 9.1.7 Seguimiento del paciente durante el tratamiento

El seguimiento del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica con una frecuencia de contacto con el paciente de al menos una vez por semana buscando signos de intolerancia a la medicación como (A, I) (3I, 47, 48):

- Brote cutáneo. Más frecuente entre los días 10 y 15 de iniciado el tratamiento
- Trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia, distensión abdominal)
- Fenómenos neurotóxicos (anorexia, irritabilidad, llanto persistente en lactantes, insomnio, temblores, pérdida del equilibrio y la memoria, convulsiones, mialgias, alteraciones de la sensibilidad)
- Fiebre
- Además, se recomienda efectuar un análisis de laboratorio previo al inicio del tratamiento, a los 20 días de iniciado el tratamiento y una vez finalizado el mismo, que incluya (B, 3b) (3I, 48, 49):
  - Hemograma con recuento de plaquetas
  - TGO y TGP
  - Nitrógeno ureico y creatinina
  - Parcial de orina

### 9.1.8 Tratamiento sintomático durante la fase aguda

- Usar antitérmicos para combatir la fiebre (A, I) (48-52)
- En el caso de la meningoencefalitis, tratamiento específico, recurrir a los anticonvulsivantes y remitir para manejo especializado y específico de la complicación (fenobarbital, benzodiacepinas y manitol) (A, I) (47-48)
- En casos graves adicionar corticoesteroides con el fin de reducir la reacción inflamatoria. Efectuar controles paraclínicos durante el tratamiento, con cuadro hemático y pruebas de función hepática y remitir para manejo especializado y específico de la complicación (A, I) (47-48)
- Ante la presencia de pericarditis, derrame pericárdico u otro tipo de complicaciones, realizar manejo inicial de estabilización del paciente y remitir para manejo especializado de la complicación específica (C, 4) (29).

## 9.2 Fase indeterminada

Los pacientes se clasifican en fase indeterminada si cumplen todos los siguientes criterios (54, 55):

- a. Estudio serológico positivo (incluso cualquier donante con prueba positiva de ELISA) para Chagas.
- b. Ausencia de síntomas y signos de enfermedad.
- c. Electrocardiograma normal.
- d. Radiografía de tórax normal.

El examen del aparato digestivo normal (esofagograma - colon por enema) aplica principalmente en los países del Cono Sur, dada la mayor prevalencia de alteraciones digestivas a diferencia de los países andinos donde predominan las alteraciones cardíacas (47).

La mayoría de los pacientes por debajo de los 10 años tienen reacciones adversas escasas y las más frecuentes son las exantemáticas, habitualmente de tipo morbiliformes, con menos frecuencia náuseas, vómito, granulocitopenia, epigastralgias.

### 9.2.1 Diagnóstico de laboratorio para la fase indeterminada

La infección debe ser sospechada en cualquier individuo que viva o haya residido en zona endémica, tenga o no algún antecedente compatible con infección aguda, que haya recibido transfusión de sangre o sus componentes o cuya madre sea chagásica o con sospecha de manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Todo paciente sospechoso debe ser sometido a exámenes serológicos específicos para anticuerpos IgG (ELISA) (nivel de evidencia 3b, grado de recomendación B) (35-38). Si el resultado es positivo, deberá confirmarse con una segunda prueba serológica (técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:32) (38, 48). Si son reactivas, se considera al individuo como infectado; si no son reactivas, se considera no infectado. Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado de infectado o no de dicha persona; se recomienda realizar la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16 (36, 37, 39) (B, 2). Es recomendable, también, que esta prueba sea

efectuada en toda mujer embarazada con antecedentes epidemiológicos positivos (C, 4) (47, 48).

Una vez confirmada la serología positiva debe evaluarse la situación clínica con: (C, 4) (56, 58):

- Anamnesis completa (disnea, mareos, síncope, palpitaciones, edemas, dolor precordial, dolor epigástrico, disfagia, regurgitación, ardor retroesternal, constipación persistente y prolongada, antecedentes de fecaloma)
- Examen físico en la búsqueda de extrasístoles, bradicardia, signos de falla cardíaca derecha o izquierda, desdoblamiento de segundo ruido o masas abdominales sugestivas de megacolon
- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax.

Si el paciente no tiene lesión orgánica, se considera que cursa la forma indeterminada, recomendándose, en este caso, evaluación anual de las mismas características que las mencionadas anteriormente, en un centro de atención de primer nivel. Si tiene manifestaciones clínicas o hallazgos anormales en los exámenes paraclínicos, deja de ser un paciente en fase indeterminada y pasa a ser un paciente con cardiopatía chagásica crónica. En este contexto, si tiene actividad física sintomática debe realizarse seguimiento con prueba de esfuerzo; si presenta: palpitaciones, síncope, trastorno de la conducción, realizar electrocardiograma Holter de 24 horas o prueba de esfuerzo, o por el contrario, si su manifestación es de disnea realizar ecocardiograma, valoración médica y nueva clasificación clínica con manejo y tratamiento de la complicación (C, 4) (47, 48, 52, 56-58).

*Evolución:* se estima que anualmente 2 a 5% de los pacientes en esta etapa evolucionan a la fase crónica de la enfermedad con síntomas y signos de afectación cardíaca ó digestiva (56, 58). Los estudios longitudinales demuestran que entre 70 y 80% de los pacientes que cursan la etapa indeterminada evolucionan en forma favorable y benigna sin evidencia de daño cardíaco o digestivo, este último especialmente frecuente en los países del Cono Sur, pero no se presenta en los países andinos ni en Centroamérica) (B, 3b) (56, 58).

Tratamiento: los beneficios del tratamiento antiparasitario precoz con respecto a la evolución natural y a la aparición de las lesiones, no han podido

ser demostrados durante la etapa indeterminada, actualmente es motivo de controversia y discusión (30, 57, 58).

Un aspecto importante del Programa nacional de prevención y control de la enfermedad de Chagas (PNPCECH) es el tratamiento etiológico de los niños y adolescentes, hasta los 20 años de edad, infectados, en fase latente o crónica incipiente, con el objetivo de curar la infección y así impedir el desarrollo a largo plazo de cardiopatía chagásica crónica.

Durante el año 2001 el Ministerio de Salud (hoy Ministerio de la Protección Social) adelantó las gestiones requeridas para obtener el registro del medicamento benzonidazol (rochagán®) por parte del laboratorio farmacéutico que lo produce. Desde el año 2002 el laboratorio de parasitología del INS dispone de una cantidad limitada del medicamento, para su distribución gratuita a los servicios de salud que lo requieran previo cumplimiento de los criterios de asignación y seguimiento estipulados por el INS y el Ministerio de la Protección Social.

Puesto que no había experiencia previa en Colombia, con el fin de evaluar la eficacia y tolerancia al medicamento se realizó durante 2002 un "Proyecto piloto sobre caracterización clínica y tratamiento etiológico de niños con enfermedad de Chagas en fase latente en tres municipios del departamento de Boyacá" Este proyecto fue multidisciplinario y colaborativo entre varias instituciones, a saber: CIMPAT de la Universidad de los Andes, que lo dirigió, Fundación Clínica Shaio, Secretaría Departamental de Salud de Boyacá, secretarías municipales y hospitalares de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare Boyacá, Ministerio de Salud e Instituto Nacional de Salud (B, 2b) (41).

El propósito de este trabajo fue el de evaluar la eficacia y seguridad del benzonidazo para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas en un grupo de escolares colombianos infectados pero asintomático. Se realizó tamizaje serológico para anticuerpos IgG contra *Trypanosoma cruzi* a 1.643 escolares mediante una prueba de ELISA. Se tomaron muestras de sangre de los niños seropositivos para confirmar la seropositividad mediante ELISA e IFI en forma enmascarada. Solo se consideraron como infectados los niños con positividad en ambas pruebas serológicas. Un grupo de niños seronegativos procedentes de la misma región, pareados por edad y sexo con los seropositivos, se estableció como grupo control. Los niños en ambos grupos fueron sometidos a un examen clíni-

Si el paciente no tiene lesión orgánica, se considera que cursa la forma indeterminada, recomendándose, en este caso, evaluación anual de las mismas características que las mencionadas anteriormente, en un centro de atención de primer nivel.

co exhaustivo y a un ECG estándar. Se realizó tratamiento con benzonidazol a una dosis diaria de 5 mg/kg de peso durante 60 días. Durante el tratamiento se realizaron controles clínicos cada dos semanas. Cinco semanas después de completar el tratamiento se tomaron muestras de suero con el fin de comparar los valores pre con los postratamiento. La prevalencia de infección fue de 92/1643 (5,6%). Cerca de 51 niños infectados fueron seleccionados para el estudio de tratamiento y 48 de ellos lo completaron. Se presentó cefalea leve en siete casos (14,6%), erupción cutánea en tres (6,25%), leucopenia relativa en dos (4,2%) y anemia en uno (2,1%). Se observó una seroconversión negativa en 34 de 36 niños a quienes se

hizo seguimiento serológico cinco meses después de finalizado el tratamiento. Se destaca el alto porcentaje de seroconversión negativa logrado menos de seis meses después de finalizado el tratamiento, muy superior a lo informado en estudios similares realizados en el Cono Sur en la década de 1990.

En conclusión, y dada la evidencia presentada, se recomienda el tratamiento según las especificaciones dadas con anterioridad, solo en menores de 20 años. No se recomienda tratamiento antiparasitario para el paciente adulto en fase indeterminada (B, 2b).

### 9.3 Fase crónica

*Definición:* es la etapa final de la evolución de las fases agudas e indeterminadas presentándose en 25% de los pacientes (31, 60). Este período se caracteriza por la lenta evolución y predominio del daño cardíaco, lo que origina la llamada miocardiopatía chagásica crónica. Además, el tropismo del *T. cruzi* por el tejido nervioso y por las vísceras huecas del tracto digestivo ocasiona en algunos pacientes lesiones a ese nivel, dando lugar a síndromes nerviosos caracterizados por meningoencefalopatías y trastornos psíquicos; síndromes digestivos dados por la presencia de megavísceras, especialmente megaesófago y megacolon y disfunción del sistema nervioso autónomo (52, 61, 62). Las lesiones más importantes asociadas a la enfermedad de chagas crónica son la cardiopatía y la visceromegalia (31, 52, 61,63).

### 9.3.1 Diagnóstico de laboratorio para la fase crónica

Debe hacerse a través de la presencia de anticuerpos IgG anti *T. cruzi*, detectando al menos por dos técnicas serológicas de principios diferentes de preferencia con titulación, pueden ser empleadas cualquiera de las siguientes tres técnicas (B, 3b) (38, 47, 48, 63, 64):

1. ELISA: títulos positivos mayor o igual a dos veces el valor del punto de corte de la densidad óptica.
2. IFI: títulos positivos mayor o igual a I:32.
3. *Hemaglutinación*: dependiendo del punto de corte señalado por la información técnica del kit correspondiente

*Tratamiento*: la evidencia acumulada sobre la eficacia del tratamiento tripanomicida en pacientes con infección crónica por *T. cruzi* en términos de desenlaces clínicos es limitada en cantidad y calidad. Los datos disponibles señalan que estos agentes reducen significativamente la carga parasitaria (solo tres ensayos clínicos con resultados homogéneos) (65-67) (B, I). Aunque los resultados en desenlaces "sustitutos" (marcadores de carga parasitaria) son convincentes, los resultados en desenlaces clínicos son inciertos, no significativos estadísticamente, heterogéneos a través de los estudios y provenientes de estudios de cohortes (66). Los estudios que asocian los marcadores de carga parasitaria y desenlaces clínicos, tal como se mencionó anteriormente en la sección de factores de riesgo, corresponden a estudios de cohorte con problemas metodológicos que limitan su validez interna y con ello el nivel de evidencia y grado de recomendación que se puede derivar de los mismos (C, 4) (B, 2b). En síntesis, la evidencia actual solo permite la recomendación de tratamiento tripanomicida en pacientes con infección crónica por *T. cruzi* con el propósito de reducir la carga parasitaria pero no para mejorar su pronóstico clínico (B, I). Existe, igualmente, sustento para evaluar la hipótesis de eficacia del tratamiento tripanomicida mediante ensayos clínicos aleatorizados, apropiadamente diseñados, con los que se supere la incertidumbre clínica alrededor de esta importante pregunta.

### 9.3.2 Miocardiopatía crónica

*Clínica*: se caracteriza por la presencia de palpitaciones y mareos, sugestivos de arritmias o cuadros clínicos de insuficiencia cardíaca (68, 69). Los

elementos esenciales para poder clasificar un paciente chagásico y determinar su grado de miocardiopatía son (47, 48, 52):

- Historia clínica completa (anamnesis y examen físico completo)
- Serología positiva (considerando como mínimo dos reacciones de tres)
- Electrocardiograma convencional de doce derivaciones

Un estudio descriptivo efectuado en población colombiana (68), realizó una caracterización de 120 pacientes en fase crónica. Las manifestaciones clínicas más frecuentes correspondieron a disnea (42%), palpitaciones (31%), dolor precordial (42%), presíncope (24%), síncope (27%) y muerte súbita recuperada (2, 5%). Cerca de 6,7% de los casos no presentaron manifestaciones clínicas.

Las principales manifestaciones electrocardiográficas fueron: bloqueo completo de rama derecha (40%), bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado (29,2%), disfunción del nodo sinusal (28,3%), taquicardia ventricular (23%), fibrilación auricular (19%), hemibloqueo anterior izquierdo (17,2%), flutter auricular (3,3%) y bloqueo de rama izquierda (3,3%).

En 31% de los casos la radiografía de tórax fue normal. En 15,8% se observó cardiomegalia severa. Todos los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma doppler color. El estudio fue considerado como normal en 33, 6% de los casos. Se documentaron alteraciones de la contractilidad en 42,4%, siendo éstas de carácter global en 26,5%, de localización inferior en 7,9%, apical-inferior y anterior en 2,6% y otras en 2,4%. Se observó un compromiso generalizado y localizado del ventrículo derecho en un caso (0,8%) que sugirió una displasia arritmogénica del ventrículo derecho. En 24% de los casos se evidenció una insuficiencia mitral y en 15,2% una insuficiencia tricuspídea. Un total de II aneurismas (9,7%) fueron observados, 63,6% de localización apical y 36,3% de localización inferior. 8,8% de los pacientes presentaron trombos intracavitarios, por lo general relacionados con aneurismas o alteraciones globales de la contractilidad.

Un total de 61 pacientes (50%) requirieron de la implantación de un marcapaso definitivo. Las indicaciones de la implantación fueron: enfermedad del nodo sinusal 52,4%, bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado sintomáticos 26% y otros (fibrilación auricular

con bloqueo AV o bloqueo trifascicular sintomático 21,3%). Por Holter o estudio electrofisiológico se documentó taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida) en 19,4% de los casos. Así mismo en 10% se observó asociación de disfunción sinusal o bloqueo aurículo ventricular con taquicardia ventricular.

*Estado evolutivo clínico:* clasificado el estado evolutivo y conocido el compromiso se iniciará el seguimiento y tratamiento médico según la diagnóstico clínico del paciente: a) Insuficiencia cardíaca. b) Tromboembolismo pulmonar. c) Arritmias d) Muerte súbita.

*Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):* caracterizada por una dilatación cardíaca creciente, con pérdida progresiva de la capacidad efectiva del ventrículo izquierdo; con gran dilatación, fibrosis miocárdica y proclividad para el desarrollo de tromboembolismo como cualquier otra cardiopatía dilatada (39, 70).

En fases iniciales se pueden identificar signos precoces de disfunción sistólica ventricular principalmente izquierda, disnea de grandes esfuerzos asociada con palpitaciones (presencia de extrasístoles) (70). Un estudio transversal en 738 pacientes revela la asociación de disfunción ventricular con cardiomegalia en Rx tórax (OR 14.06, 95% CI, 5.54-35.71), intervalo QTd > 60 ms (OR 9.35, 95% CI 4.01-21.81), género masculino (OR 7.70, 95% 2. 98-19. 91) y la presencia de contracciones ventriculares prematuras en ECG (OR 4.06, 95% CI, 1.65-9.97). Este modelo presentó una sensibilidad de 90% y especificidad de 71% para el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda (DVI) (71) (B, 3b). Igualmente, se ha encontrado que concentraciones del péptido natriurético auricular mayores de 60.7 pmol/L tienen una sensibilidad y valor predictivo positivo de 80%, y una especificidad y valor predictivo negativo de 97% para diagnosticar tempranamente DVI (72) (B, 3b). Se ha visto que el tratamiento en esta fase silenciosa y oligosintomática de la ICC tiende a restaurar la deteriorada función ventricular, con aumento de la sobrevida y la calidad de vida en el paciente (73) (A, I). En fases avanzadas los pacientes presentan ICC clase funcional III - IV, biventricular y con predominio de manifestaciones sistémicas de falla cardíaca.

*Tratamiento de la ICC:* se utiliza el manejo básico de ICC con digital, diurético, etc., reposo y restricción hidrosalina ajustado a la descompensación, se

ha enriquecido con el uso de vasodilatadores como son los IECA y nitratos (A,I) (48, 73).

*Arritmias:* la miocarditis chagásica crónica, con sus características de difusa, progresiva y fibrosante, proporciona un excelente sustrato anatomopatológico para la ocurrencia del fenómeno de reentrada y surgimiento de arritmias. Entre éstas los eventos más frecuentes son: extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, fibrilación auricular, bradiarritmias, bloqueos AV. La presencia tanto al examen físico como al EKG convencional requiere de exámenes electrofisiológicos o Holter de 24 horas, según sea el caso, para identificar, cuantificar y clasificar el tipo de arritmia y remitir a un nivel de complejidad médica superior (A, I). (48, 50, 52). Entre las terapias farmacológicas utilizadas para manejar las arritmias cardíacas en pacientes chagásicos, la amiodarona es el medicamento de elección dado su balance de beneficios y seguridad en esta población respecto a otros antiarrítmicos como las quinidina (48, 50, 52). Las bradiarritmias como el bloqueo AV completo persistente, bloqueo AV completo intermitente con comprobación de ataques sincopales, bloqueo AV de segundo grado intermitente en presencia de ritmos de base con bloqueo completo de rama derecha y hemibloqueo izquierdo anterior asociado en ocasiones con bloqueo AV de primer grado, constituyen las principales indicaciones de marcapasos cardíacos (A,I) (48, 50, 52).

*Alteraciones del sistema digestivo:* la denervación de los plexos del tubo digestivo ocasiona trastornos en la absorción, motilidad y secreción que causan incoordinación motora y dilatación llevando a la formación de megavisceras, involucrando sobre todo al esófago y al colon (74).

*La esofagopatía chagásica:* es similar al megaesófago idiopático (acalasia del esófago) tanto en su patogenia como en su fisiología, sintomatología, evolución y tratamiento. La diferencia fundamental es la serología positiva para tripanosomiasis americana, así como en algunos casos la asociación con megacolon o cardiopatía. (B, 3b) (74, 75).

*Clínica:* la disfagia es el principal síntoma en casi todos los casos (mayor de 96%), es lentamente progresiva, exacerbada por la ingestión de alimentos sólidos o fríos; habitualmente consultan por regurgitación, dolor esofágico, pirosis, hipo, sialorrea con hipertrofia de las glándulas salivales, tos, y desnutrición en el orden citado (B, 3b) (76.)

*Diagnóstico:* es clínico, radiológico y la etiología se comprueba por la serología. El examen radiológico es el método más importante para el diagnóstico, en lo posible con radioscopia para el estudio de la motilidad del órgano y su vaciamiento (B, 3b) (77).

*Tratamiento:* dependiendo del grupo de megaesófago y de las manifestaciones clínicas puede proponerse el tratamiento clínico en las formas incipientes, hasta el tratamiento quirúrgico en las formas evolucionadas. El tratamiento clínico consiste en medidas higiénico-dietéticas, como una correcta masticación, evitar los alimentos fríos o muy calientes y comidas en la noche. Como tratamiento sintomático se usan drogas relajantes del esfínter inferior, como la nifedipina (10 mg sublingual, 45 minutos antes de las comidas) o el dinitrato de isosorbide (5mg sublingual, 15 minutos antes de los alimentos), ambas pueden provocar cefaleas (B, 2) (78).

*Megacolon chagásico.* la presencia de megacolon en un adulto proveniente de área endémica es un indicador de alto riesgo de existencia de megacolon chagásico; y si los resultados serológicos son negativos deben ser repetidos, pues es muy rara la ausencia de anticuerpos específicos en un caso con megacolon (C, 4) (52, 79). El síntoma principal es la constipación inpruebainal, de instalación lenta y progresiva. Otro síntoma es el meteorismo con distensión abdominal y timpanismo. La disquesia, que consiste en la dificultad para evacuar exigiendo un gran esfuerzo de la musculatura abdominal para el desprendimiento del bolo fecal, aun en presencia de heces de consistencia normal, es también una manifestación frecuente y característica (C, 4) (52, 79).

*Tratamiento:* medidas higiénicas como el uso de laxantes y eventualmente enemas de evacuación (C, 4) (52, 80).

*Otras megaformaciones:* la denervación parasimpática del tubo digestivo no está limitada solo al esófago y al colon, sino que se puede observar megavisceras en otros segmentos del tubo digestivo. Dentro de los segmentos más afectados, tenemos en orden de frecuencia, el duodeno, yeyuno-íleon, estómago y las vías biliares extrahepáticas (52, 81).

Se destaca el alto porcentaje de seroconversión negativa logrado en menos de seis meses después de finalizado el tratamiento, muy superior a lo informado en estudios similares realizados en el Cono Sur en la década de 1990.

### 9.3.3 Compromiso del sistema nervioso

Estudios de casos y controles en zonas endémicas sugieren la necesidad de tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de la enfermedad cerebrovascular (ECV) a la enfermedad de chagas. Se han identificado diversos factores asociados con la presencia de ECV en pacientes chagásicos, entre estos el aneurisma cardíaco apical (OR, 88.39), dilatación ventricular izquierda (OR, 5.42), thrombos murales (OR, 6.49) y electrocardiograma anormal (ECG) (OR, 2.87); sin embargo en el mismo estudio no se encontró diferencia en los factores protrombóticos entre los casos de ECV y controles chagásicos, sugiriendo el autor una asociación independiente de la ECHA ha con ecv de origen isquémico más que trombótico (B, 3b) (82, 83).

*Sistema nervioso periférico:* disminución de la velocidad de conducción nerviosa en uno o más de cuatro nervios explorados; signos de afección muscular inflamatoria y compromiso de la transmisión neuromuscular son las manifestaciones frecuentes de compromiso del sistema nervioso periférico en la fase crónica (82-86).

*Sistema nervioso autónomo:* se ha demostrado que las alteraciones en la función autonómica cardiovascular, en población colombiana, se observan en 38 a 52% de los sujetos afectados con cardiopatía chagásica (87). Existe evidencia que estas alteraciones aparecen durante la fase asintomática de la enfermedad y pueden estar relacionadas con la progresión de la cardiomiopatía (87, 88). La evaluación de la función autonómica cardiovascular puede ser de utilidad para identificar de manera temprana los sujetos que eventualmente desarrollan una forma más progresiva. De la misma manera, alteraciones severas de la función autonómica cardiovascular pueden determinar una mayor vulnerabilidad ventricular y, por ende, desencadenar taquiarritmias ventriculares letales (89). Algunos índices como la sensibilidad barorrefleja y dispersión del intervalo qt pueden ayudar a identificar a los sujetos en alto riesgo de presentar este tipo de eventos. Finalmente, algunas intervenciones farmacológicas logran restablecer la función autonómica cardiovascular (90). El impacto clínico a largo plazo a estas intervenciones es materia de intensa investigación.

Hay reducción del número de neuronas de los sistemas simpático y parasimpático que compromete especialmente el parasimpático que inerva el corazón y el músculo liso del esófago, estómago, colon y, en menor grado, el

de los bronquios, uréteres y vejiga urinaria. (90, 93). Manifestaciones clínicas: pérdida de la estabilidad, mareos y síncope transitorio provocados por el cambio de postura, la prolongación del vaciamiento gástrico produce dispepsia y plenitud. El desbalance de la inervación del esfínter de Oddi con aumento del volumen residual de la vesícula explican la mayor prevalencia de colelitiasis en la enfermedad de chagas crónica. (C, 4) (90-93). No existe evidencia de manejo de la disautonomía específico ni de las manifestaciones en sistema nervioso periférico (C, 4) (68, 52, 90,92).

## 9.4 Chagas transfusional

Las transfusiones sanguíneas son la segunda fuente más importante para infecciones por *t. cruzi* en Latinoamérica (94) tomado cada vez más relevancia debido a los movimientos migratorios de infectados con *T. cruzi* hacia zonas urbanas (95). En 1994, se realizó un estudio nacional que permitió estimar una prevalencia en donantes de sangre de 2% que variaba entre 1% para zonas consideradas no endémicas para el vector y 3% en zonas endémicas (96). Con base en el estudio y apoyado en la reglamentación para bancos de sangre existente a esa fecha, el Ministerio de Salud, hoy Ministerio de la Protección Social de Colombia, emitió la resolución 001738 de 1995 en la que "se ordena la práctica de la prueba de serología para *trypanosoma cruzi* en todas y cada una de las unidades de sangre recolectadas por parte de los bancos de sangre" (97). Se han reportado seroprevalencias de anticuerpos anti *T. cruzi* de 1%, siendo los departamentos tradicionalmente endémicos los que presentan las mayores prevalencias: Casanare 9,58%, Guaviare 3,3%, Cesar 1,8% y Santander 1,7% (96, 98, 99).

Un caso de enfermedad de chagas transfusional, no diagnosticado en la fase aguda, puede aparecer varios años después de haber recibido una o varias transfusiones de sangre y sin antecedentes epidemiológicos de haber vivido o visitado ocasionalmente zona endémica (100) (C, 4). Como estrategias de control de la transmisión en Latinoamérica, incluida Colombia, se tienen: la educación a los donantes, identificación por medio de cuestionarios de sujetos infectados, pruebas de tamizaje a las unidades de sangre (101) (C, 4). Un estudio realizado en 10.890 donantes de sangre de Río de Janeiro, durante 1990-2000, encontró una prevalencia de anormalidades clínicas de 70,8% lo que permitió el diagnóstico de cardiopatías y esofagopatías entre los donantes; revelando la importancia del tamizaje en bancos de san-

gre como fuente de detección de infectados en todas las fases de la enfermedad (I02) (C, 4). Asimismo, se han encontrado diferencias significativas en la proporción de síntomas generales entre donantes seropositivos y seronegativos en la población colombiana (I03).

*Cuadro clínico:* el período de incubación varía entre 28 y 116 días (I04). Luego, aparece la fiebre moderada y persistente que oscila entre 37.5°C y 38.5°C, acompañada de adenomegalia generalizada, ganglios palpables en cuello, ingles y axilas, de características indoloras, blandos y desplazables. También hay una esplenomegalia moderada. El cuadro con sus características clínicas es muy similar a uno de fase aguda (C, 4) (I04).

*Diagnóstico:* se realiza mediante la detección del parásito en sangre del enfermo con métodos directos como hemocultivos y xenodiagnóstico, dado que otros métodos como la serología y la inmunofluorescencia se hacen positivos aproximadamente después de 30 días (C, 4) (I05).

*Tratamiento:* se utilizan las drogas tripanocidas clásicas como son el nifurtimox y el benzonidazol (47, 48, I06). Estas drogas han demostrado eliminar la parasitemia; Se debe hacer seguimiento serológico a largo plazo para verificar una tendencia en la disminución hasta la negativización de los títulos de anticuerpos IgG utilizando técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16 (C, 4) (48, I05, I06).

## 9.5 Chagas congénito

La transmisión transplacentaria al feto en formación se puede producir en cualquier etapa de la infección materna, en embarazos sucesivos, gemelares y, generalmente, se producen fetopatías pero no abortos y el niño al nacer puede presentar una amplia gama de manifestaciones que van desde RN aparentemente sanos y de peso adecuado a la edad gestacional (90% de los casos) hasta cuadros graves que pueden llegar a ser mortales con recién nacidos de bajo peso, prematuros con hepatoesplenomegalia y otros síntomas característicos del síndrome de TORCH (10% de los casos) (97, 98).

### 9.5.1 Manifestaciones clínicas

*Salud materna:* la gran mayoría de ellas cursa la etapa indeterminada o crónica de la enfermedad, aunque se han descrito pacientes en fase aguda.

En un estudio en 1.000 mujeres seropositivas embarazadas seguidas hasta el momento del parto se observó que 76,5% permanecieron asintomáticas mientras 23,5% presentaron eventos cardiovasculares como ICC (12,3%), arritmias (6%), tromboembolismo (1,9%), angina (1,4%), hipoxemia (0,7%), endocarditis (0,5%). La mortalidad materna fue de 2,7% y hubo parto prematuro en 13% de las mujeres (107). No existe acuerdo si la enfermedad de chagas durante la gestación es capaz de producir interrupción de la misma, sobre todo en el primero o segundo trimestre y tampoco sobre la necesidad de recurrir cesárea o maniobras instrumentales (fórceps) como indicación específica.

La adquisición de la infección por vía de la leche materna es controvertida y no existe evidencia concluyente para determinar si existe transmisión por esta vía (C, 4) (31, 48, 107).

*Recién nacido:* las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde niños prematuros con sintomatología y elevada mortalidad, hasta niños a término asintomáticos (108). Los niños pueden presentar compromiso inespecífico del estado general, hipotonía muscular, fiebre, y hepatoesplenomegalia. En casos aislados se encuentra insuficiencia cardíaca y meningoencefalitis con crisis convulsivas y signos de daño intrauterino temprano con microcefalia (109-III). En la mayoría de los niños con enfermedad de chagas congénita el electrocardiograma y la radiografía de tórax no presentan alteraciones (C, 4) (47, 48, 109-III).

### 9.5.2 Diagnóstico y seguimiento de la infección congénita

Debe confirmarse la infección materna siguiendo los parámetros de diagnóstico previamente establecidos para los casos indeterminados o crónicos. El diagnóstico de la enfermedad de chagas en la madre se basa en la serología convencional, pero en el recién nacido la certificación de una infección congénita se realiza por exámenes directos que demuestren la presencia de *Trypanosoma cruzi*. Con tal propósito, puede practicarse a través de exámenes directos o de concentración; entre los primeros los más corrientes, son: el examen directo de sangre fresca entre lámina y laminilla y el frotis sanguíneo. Entre los segundos, la gota gruesa, el microstrout (microhematocrito), el hemocultivo, el xenodiagnóstico y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) (47, 48, III) (C, 4). El diagnóstico del recién nacido puede hacerse

directamente en el momento del parto buscando el parásito en sangre de cordón. En caso de que los exámenes parasitológicos sean negativos en el RN, se debe hacer seguimiento serológicos para búsqueda de anticuerpos IgG entre los seis y doce meses de vida. Si persisten los anticuerpos IgG positivos en ese rango de edad, se confirma el diagnóstico de enfermedad de chagas congénita y está indicado el tratamiento (C, 4).

### 9.5.3 Pautas de diagnóstico y tratamiento

En todos los casos en que se demuestre infección congénita existe indicación para administrar tratamiento tripanocida. El tratamiento médico se practica con el consentimiento de los padres en todos los niños infectados congénitamente y para ello se emplea nifurtimox o benzonidazol iniciando 5 mg/kg/día dosis progresivas durante seis días hasta llegar a la dosis de 10 mg/kg/día por 60 días, administrando el medicamento después de las comidas. Se deben seguir las mismas consideraciones del paciente crónico en cuanto al seguimiento clínico y de laboratorio durante y después del tratamiento (C, 4) (47, 48, 52, III).

La negativización parasitológica se observa a las dos ó tres semanas de tratamiento. Se aconseja iniciar el control parasitológico hacia el día 20 y continuar semanalmente hasta obtener control negativo. Su negativización nos indicará una adecuada respuesta a la medicación. En caso de persistir positiva la parasitemia se tendrán en cuenta las siguientes posibilidades (C, 4) (47, 48, 52, III):

- a. Inadecuada administración de la medicación (baja dosis, vigilar tolerancia y efectos secundarios).
- b. Rechazo de la medicación (vómitos).
- c. Presencia de una cepa resistente al fármaco. Ante esta última eventualidad, se sugiere el cambio de medicamento.

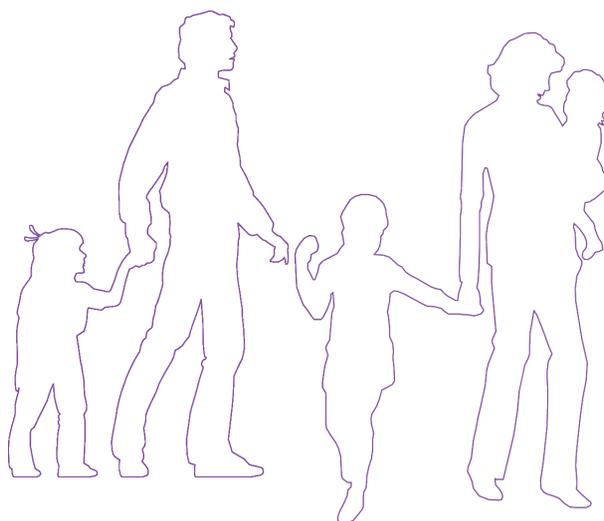
Dentro de las reacciones adversas más frecuentes observadas en niños están: anorexia, irritabilidad, vómitos, leucopenia y plaquetopenia.

*Benzonidazol*: se utiliza a una dosis 5 mg/kg/día por 60 días (C, 4) (47, 48, 52, III). Con frecuencia produce leucopenia por lo que debe realizarse control semanal con cuadro hemático mientras dure el tratamiento.

El nifurtimox y el benznidazol tienen efecto blastogénico transitorio, dado que no se han hallado alteraciones citogenéticas luego de la suspensión del tratamiento parasiticida. Existiría un peligro potencial de predisposición al desarrollo de neoplasias como consecuencia de este tipo de alteraciones blastogénicas (112).

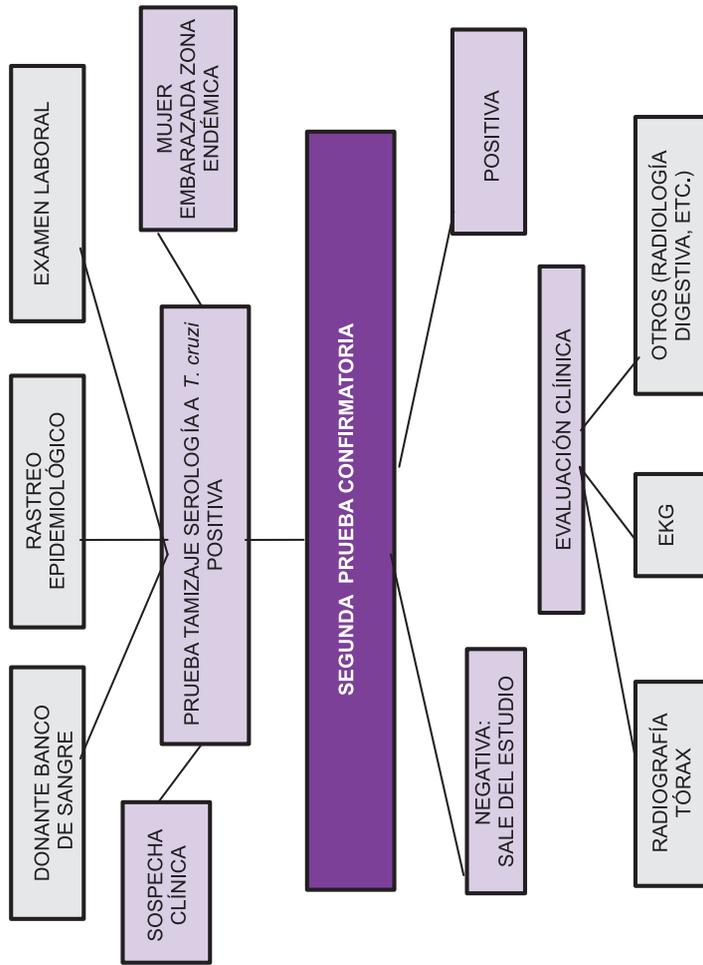
## 10. Actividades de vigilancia en salud pública

Remitirse al protocolo de vigilancia epidemiológica respectivo del Instituto Nacional de Salud.



# 11. Flujiogramas

## 11.1 Flujiograma de paciente seropositivo

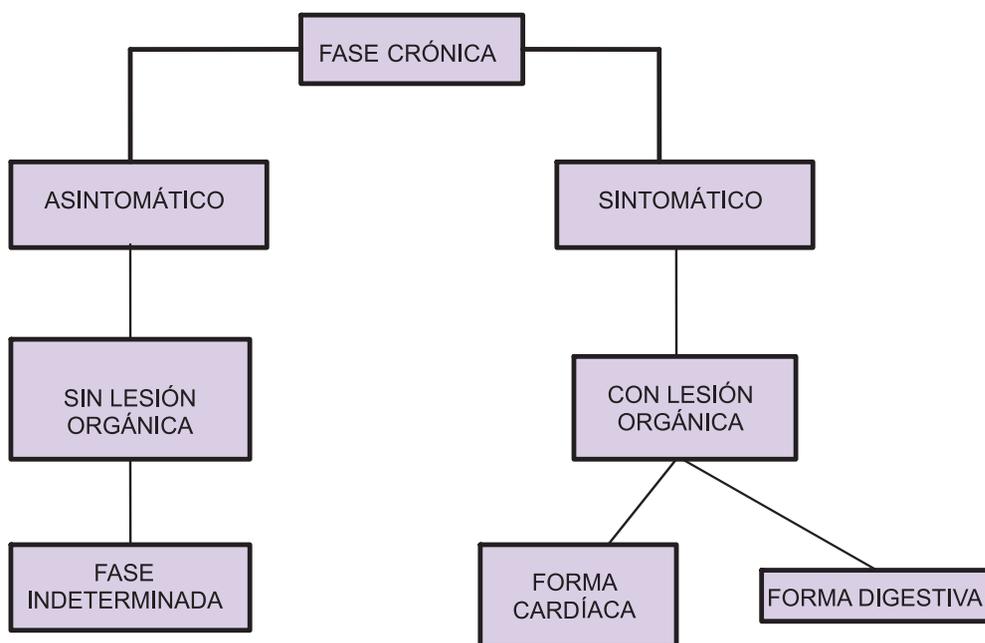


## 11.2

**Tabla 2**  
**Paciente con enfermedad chagásica aguda**

Característicao antecedente	Clínica	Tipo de infección
<ul style="list-style-type: none"> <li>Residente área endémica</li> </ul>	Fiebre, hepato-esplenomegalia, signo de Romaña	Transmisión vectorial
<ul style="list-style-type: none"> <li>Transfusión reciente (&lt; 60 días)</li> </ul>	Síndrome febril transfusional	Pos – transfusional
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hijo de madre seropositiva</li> </ul>	Variable	Congénita
<ul style="list-style-type: none"> <li>Serología positiva previa en paciente transplantado o con SIDA</li> </ul>	Síndrome febril, miocarditis, encefalitis	Inmunosupresión
<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición en el laboratorio o en el trabajo</li> </ul>	Síndrome febril	Accidental

## 11.3 Flujograma de paciente en fase crónica

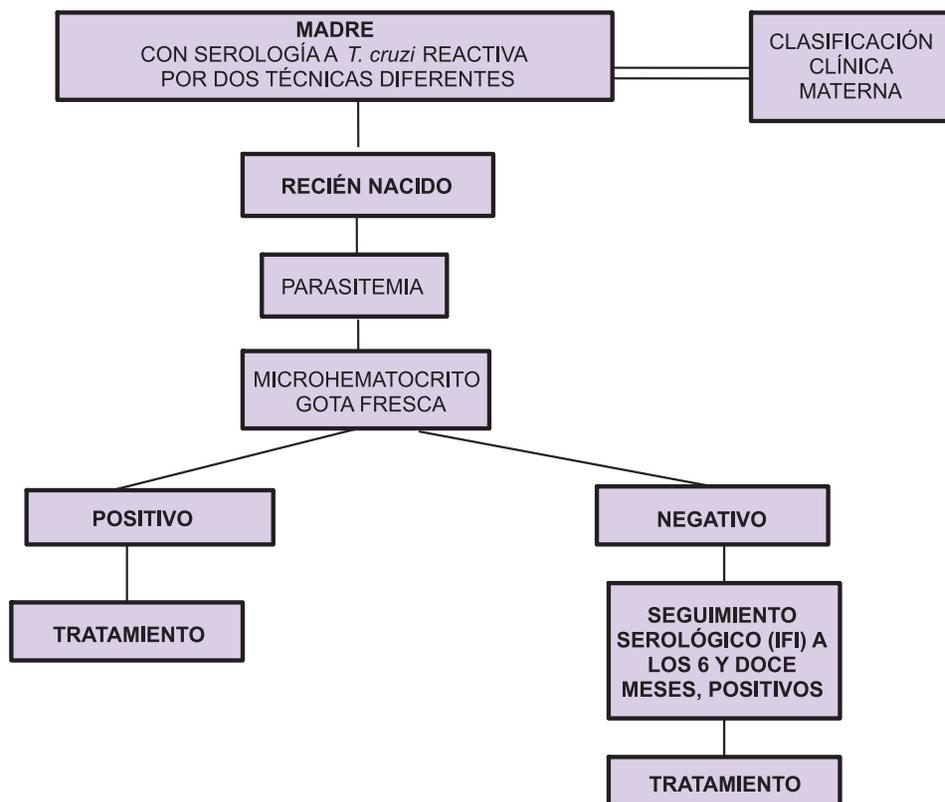


## 11.4

**Tabla 3**  
**Evaluación clínica cardiovascular del paciente seropositivo**

Clinica	Asintomático	No evidencia de insuficiencia cardíaca	Evidencia de Insuficiencia cardíaca
Rx tórax	Normal	Índice cardiotorácico < a 0.5	Índice cardiotorácico > a 0.5
EKG	Normal	a. Alteraciones de la conducción AV, bloqueo de rama derecha, con disfunción sinusal b. Arritmias ventriculares c. (a) + (b)	Patológico
Control evolución	Anual	Bimestral o mensual (según evolución)	Mensual o semanal (según evolución)
Nivel de atención	Primario	Segundo o tercero	Segundo o tercero

### Flujograma de diagnóstico y manejo de chagas congénito



**Tabla 4**  
**Clasificación clínica de la omipatía de Chagas**

ESTADO	SÍNTOMAS	ECG	TAMAÑO DEL CORAZÓN	FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO VI	MOVI-MIENTO ANORMAL VI	FUNCIÓN AUTONÓ-MICA
			<b>ESTADO I</b>			
A	NO	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
B	NO	Normal	Normal	Normal	Leve (disfunción diastólica)	Puede ser anormal
			<b>ESTADO II</b>			
	Mínimos	Anormalidades de la conducción o CVP	Normal	Normal	Segmentaria, aquinesia o aneurismas	Puede ser anormal
			<b>ESTADO III</b>			
	Falla cardíaca, arritmias, etc.	Anormalidades conducción AV, arritmias complejas o ondas Q patológicas	Aumentado tamaño	Reducido	Disfunción global segmentaria	Usualmente anormal

Tomado de Puigbo J, Griordano H, Suárez H. et al. Clinical aspects in Chagas disease. In: Modyery R, Camera M, eds. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: 1992:27-38.

## 12. Cuadro de evidencia

<p><b>Diagnóstico fase aguda</b></p> <p>Se debe comenzar por el examen en fresco (examinar un mínimo de 200 campos en 400X), en caso de ser negativo se debe seguir con métodos de concentración como microhematocrito o Strout, si la sospecha persiste, en caso de negatividad, se pueden repetir los exámenes en días sucesivos. En caso de no encontrarse el parásito se deben realizar exámenes serológicos específicos para anticuerpos IgG (ELISA).</p> <p>Si el resultado es positivo, deberá confirmarse con una segunda prueba serológica (técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:32)(38). Si son reactivas, se considera al individuo como infectado; si no son reactivas, se considera no infectado.</p> <p>Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado de infectado: se recomienda realizar la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16.</p>	<p>(Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B)</p>
<p>Para la evaluación de la respuesta al tratamiento (indicador de curación parasitológica) se recomienda documentar la disminución de los títulos de anticuerpos ant-<i>t. cruzi</i> utilizando la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16 (38,47). Las pruebas deben realizarse a los 6, 12, 24, 36 días sucesivamente hasta su negativización. Se considera curado cuando hay negativización serológica persistente (dos o más pruebas seguidas en un intervalo de tiempo de seis a doce meses entre cada una).</p>	<p>(Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B)</p>
<p><b>Indicaciones de tratamiento en la fase aguda:</b> todo paciente de fase aguda, cualquiera que sea su mecanismo de transmisión, o en agudización en pacientes con VIH o con terapia inmunosupresora.</p>	<p>(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)</p>
<p>El seguimiento del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica con una frecuencia de contacto con el paciente de, al menos, una vez por semana.</p>	<p>(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)</p>
<p><b>Diagnóstico de laboratorio para la fase indeterminada:</b> Todo paciente sospechoso debe ser sometido a exámenes serológicos específicos para anticuerpos IgG (ELISA).</p> <p>Si el resultado es positivo, deberá confirmarse con una segunda prueba serológica (técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:32.</p>	<p>(Nivel de evidencia 2. grado de recomendación B)</p>

<p>Si son reactivas, se considera al individuo como infectado ;si no son reactivas, se considera no infectado. Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado de infectado o no de dicha persona; se recomienda realizar la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16.</p>	
<p>Es recomendable también que esta prueba sea efectuada en toda mujer embarazada con antecedentes epidemiológicos positivos.</p>	(Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C)
<p>En conclusión, y dada la evidencia presentada, se recomienda el tratamiento, según las especificaciones dadas anteriormente, sólo en menores de 20 años. No se recomienda tratamiento antiparasitario para el paciente adulto en fase indeterminada.</p>	(Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B).
<p><b>Diagnóstico de laboratorio para la fase crónica</b></p> <p>Debe hacerse a través de la presencia de anticuerpos IgG anti<i>t. cruzi</i> detectando al menos por dos técnicas serológicas de principios diferentes, de preferencia con titulación, pueden ser empleadas cualquiera de las siguientes tres técnicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ELISA : Títulos positivos mayor o igual a dos veces el valor del punto de corte de la Densidad óptica.</li> <li>2. IFI: Títulos positivos mayor o igual a 1:32.</li> <li>3. Hemaglutinación : Dependiendo del punto de corte señalado por la información técnica del kit correspondiente.</li> </ol>	(Nivel de evidencia 3b grado de recomendación B)
<p><b>Tratamiento específico en la fase crónica:</b> La evidencia acumulada sobre la eficacia del tratamiento tripanomicida en pacientes con infección crónica por <i>T. cruzi</i> en términos de desenlaces clínicos es limitada en cantidad y calidad. En síntesis, la evidencia actual sólo permite la recomendación de tratamiento tripanomicida en pacientes con infección crónica por <i>T. cruzi</i> con el propósito de reducir la carga parasitaria, pero no para mejorar su pronóstico clínico.</p>	(Nivel de evidencia I, grado recomendación A)

## Bibliografía

1. WHO. Division of Control of Tropical Diseases. Chagas Disease Elimination. Burden and Trends. WHO web page. [www.who.int/ctd/html/chagburtre.html](http://www.who.int/ctd/html/chagburtre.html)
2. PAHO. Health Conditions in the Americas. Volume I. Washington DC, 1990.
3. Corredor A. Prevalencia de anticuerpos contra *T. cruzi* en bancos de sangre de Colombia. Curso Nacional de Enfermedad de Chagas. Ministerio de Salud, República de Colombia. Universidad Industrial de Santander 1993.
4. Murray CJL, López AD. The Global Burden of Disease. Cambridge Harvard University Press, 1996.
5. Schmunis GA. American trypanosomiasis as a public health problem. In: "Chagas disease and the nervous system". 3-29. PAHO. Washington DC, 1994.
6. Yamei U. The world's most neglected diseases. *BMJ* 2002; 325: 176-177.
7. Ministerio de la Protección Social. Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas. Colombia 2002.
8. Nodo Universidad de los Andes, CIMPAT. Informe final de la primera fase del Proyecto nacional de prevención y control de la enfermedad de chagas y la cardiopatía infantil. Presentado al Ministerio de Salud. Bogotá: Universidad de los Andes; 1999; 340.
9. Gull, F, Restroom, M , Angelo, VM, Antunes,CM, Campbell-Lendrum, D and Davies C. (2005). Lessons from a nacional survey of Chagas disease transmisión risk in Colombia. *TRENDS in Parasitology* 21, (6): 259-262.
10. Sackett, D.L., Haynes, R.B., Guyatt, G.H., Tugwell, P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
11. Chagas C: Nova tripanozomiae humana. Mem. Insti. Oswaldo Cruz; 1909: 16.-216.
12. Guhl F., Angulo VM., Restrepo M., Nicholls S., Montoya R., (2003) Estado del arte de la enfermedad de Chagas en Colombia y estrategias de control. *Biomédica*; 23 (Suppl. I): 31-37.
13. Díaz JCP , Schofield CJ 1999. The evolution of Chagas Disease (American Trypanosomiasis). Control after 90 years since Carlos Chagas Discovery. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 94 (Suppl I): 103-122.
14. Ucrós H, Rocha H, Duque M. Consideraciones clínicas, epidemiológicas, serológicas y parasitológicas sobre 141 casos de enfermedad de chagas. *Antioquia Médica*. 1971; 21: 629-673.

15. Lorca M. La enfermedad de Chagas congénita, transfusional y otras vías en el contexto de la interrupción vectorial. *Rev Patología Tropical*. 2002. 31: 86-89.
16. Padilla JC *et al*. Situación de la enfermedad de chagas en Colombia. En: Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de le enfermedad chagas. VI reunión de la iniciativa para el control de la enfermedad de chagas. Bogotá, 2 a 6 de mayo de 2005: 17-23.
17. Villar, JC, Herrera, VM, Smieja, M, Villar , LA, Yusuf, S. Previous poor rural housing and present poor urban residence are both associated with T. cruzi positive serology: Analysis of a three year registry of Colombian blood donors for the Chicamocha pilot study. *Journal of The American College of Cardiology*. , 2002. (39): 417B: 417B.
18. Villar, JC, Herrera, VM. Uso clínico de los antecedentes epidemiológicos aumenta la probabilidad preprueba en el diagnóstico serológico de la infección por T. cruzi. Una validación usando el registro del proyecto CHICAMOCCHA. *Revista Colombiana de Cardiología*, 2001. 9: 216: 216.
19. Villar JC, Herrera VM, Villar LA, Smieja M, Yusuf S. Previous poor rural housing and present poor urban residence are both associated with Trypanosoma cruzi positive serology: Analysis if a three-year registry of Colombian blood donors for the Chicamocha pilot study. *JACC* April 2002: 417B.
20. Coutinho M & Díaz JCP 1999. The rise and fall of Chagas Disease. *Perspectives on Science* 7: 447.
21. Castro C. Prata A. Macedo V. The influence of the parasitemia on the evolution of the chronic Chagas' disease. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 38(1): 1-6, 2005.
22. A L Basquiera, A Sembaj, A M Aguerri, M Omelianiuk, S Guzmán, J Moreno Barral, T F Caeiro, R J Madoery, O A Salomone. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart* 2003; 89: 1186-1190.
23. Goldsmith R, Zárate R, Zárate G, Morales G, Kagan I, Drickey R, Jacobson L. Estudios epidemiológicos sobre la enfermedad de Chagas en comunidades rurales de Oaxaca, México; Un estudio de ocho años de seguimiento:II. Chila. *Bol of San Panam* 1992. 113, (2).
24. Acquatella H, Catalioti F , Gomez-Mancebo JR, Davallos V, Villalobos L. Long term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clincal outcome. *Circulation* 1987.76; 3: 556-62.

25. Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 94 Suppl I: 317-20, 1999.
26. Coura JR, de Abreu LL, Pereira JB, Willcox HP. Morbidity in Chagas' disease. IV. Longitudinal study of 10 years in Pains and Iguatama, Minas Gerais, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 80 (1): 73-80, 1985.
27. Díaz, J. C. P. Etiopatogenia e historia natural da doenca de chagas humana. *Rev. Pat. Trop*. 1985; 14: 17.
28. Iñiguez Montenegro, C. Fase aguda de la Enfermedad de Chagas, signos y síntomas más llamativos. *Rev. Med. Cordoba (Argentina)* 1969; 57: 84.
29. Cancado, J.R. Forma aguda de la Enfermedad de Chagas en Brasil, *Rev. Asoc.Méd. Brasil*. 1979; 25: 112.
30. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001; Sep; 1 (2): 92-100.
31. Organización Mundial de la Salud. Control de la Enfermedad de Chagas, Informe de un comité de expertos. Serie de informes técnicos. No 811. Ginebra 1991. P 95. (547) : 1994: 3 - 29.
32. Anez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, González N, Ramírez JL, Guevara P, Rivero C, Borges R, Scorza JV. Acute Chagas' disease in western Venezuela: a clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg*. 1999 Feb; 60 (2): 215-22.
33. Anez N, Crisante G, Rojas A, Carrasco H, Parada H, Yépez Y, Borges R, Guevara P, Ramírez JL. Detection and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela. *Am J Trop Med Hyg*. 2001 Sep; 65 (3): 227-32.
34. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C et al. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: A clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997; 60:49-54.
35. Orozco LC, Camargo D. Evaluación de tecnologías diagnosticas y tipos de muestreos. *Biomédica*.1997; 17: 321-324.
36. Lopez MC, Duque S, Orozco LC , Camargo D, Gualdrón LE , Cáceres E, Ronderos M, Rey M, Corredor A. Inmunodiagnóstico de la infección chagásica por Elisa. *Biomédica* 1999; 19: 159 - 163.
37. Orozco LC , Camargo D, López MC, Duque S, Gualdrón LE , Cáceres E, Ronderos M, Rey M, Corredor A. Inmunodiagnóstico de la infección por chagásica por *Trypanosoma cruzi* mediante ELISA utilizando sangre recolectada en papel filtro. *Biomédica* 1999; 19: 164-167.

38. Luquetti A *et al.* El diagnóstico de la enfermedad de chagas. Diagnóstico serológico, xenodiagnóstico, hemocultivo, PCR y examen directo. En: Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de chagas. VI reunión de la iniciativa para el control de la enfermedad de chagas. Bogotá, 2 a 6 de mayo de 2005: 227-231.
39. Sosa S, Segura E. Tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normativización actual en Argentina. En: Memorias: Curso taller internacional, control y manejo de la tripanosomiasis americana. Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Bucaramanga, julio 12 a 16 de 1999.
40. Sosa S, Segura E, Ruiz A, Velásquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59 (4): 526-9.
41. Viotti R, Vigliano C, Armenti A, Segura E. Treatment of chronic chagas disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127 (1): 151-61.
42. De Andrade ALS, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida y Siva SLuquetti A, Travassos LR *et al.* Randomised trial of efficacy of Benznidazole in treatment of early *trypanosoma cruzi* infection. *The Lancet* 1996; 348: 1407-13.
43. Lugones H. Actualización terapéutica. Tratamiento de la enfermedad de chagas aguda en niños. *Pediatría* 1978; 2: 103-5.
44. Blanco S, Spillman C, Zárate J, Flórez I, Medina J, Sosa S. Tratamiento y seguimiento de 147 niños de 1 a 14 años, infectados por *T. cruzi*, en el área rural del departamento Pellegrini, en vigilancia entomológica. Santiago del Estero. Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 55 (III): 43-4.
45. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, López J, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *La Prensa Médica Argentina.* 1978; 65 (7): 239-44.
46. Castro JA, Díaz EG. Toxic effects of nifurtimox and benznidazol, two drugs used against American tripanosomiasis (Chagas Disease). *Biomed Environ Sci.* 1988; 1(1): 19-33.
47. World Health Organization. Control of Chagas Disease. Second Report of the WHO Expert Committee. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.
48. Guhl, F. Memorias del Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia. 2 - 6 de mayo de 2005, 435 pp.

49. Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Silva SA, Aires AI, Soussumi LM, Covas DT, Silva LS, Andrade JG, Travassos LR, Almeida IC. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Nov; 71(5): 594-7 follow-up.
50. Malta JA. Terapéutica etiológica da doença de Chagas. Consensos e divergências. *Arq Bras Cardiol.* 1993; 61: 210.
51. Malta JA, Malta FB. Análise crítica da terapêutica etiológica da doença de Chagas. *Rev Bras de Med.* 1994, 51: 1338-1342.
52. Angulo VM, Tarazona Z, Vega A, Vélez ID, Betancourt J. Leishmaniasis, chagas y malaria. Guías prácticas basadas en la evidencia. Ascofame-ISS. 1998.
53. Pereira-Chiocola VL, Fragata-Filho AA, Levy AM, Rodríguez MM, Schenkman S. Enzyme-linked immunoassay using recombinant trans-sialidase of *Trypanosoma cruzi* can be employed for monitoring of patients with Chagas' disease after drug treatment. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 Sep; 10 (5): 826-30.
54. Pereira Barretto A. C, Serro Azul L. G Mady C., Lanni B, Brito Vianna C, Bellotti G., Pileggi, F. Forma indeterminada da doença de chagas, uma doença polimórfica. *Arq. Bras Cardiol.* 1990; 55: 347.
55. Pereira Barretto, A. C; Mady, C. Forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq. Cardiol,*1986; 47: 299.
56. Coura, J. R.; Pereira, J. B. A follow-up evaluation of Chagas disease in two endemic areas in Brazil. *Mem Inst. Oswaldo Cruz* 1984; 79 (Supl.): 107.
57. Díaz JCP. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease, A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989 Jul-Sep; 22 (3): 147-56
58. Macedo V. Forma indeterminada da doença de Chagas. *J Bras Med.* 1986; 38: 34-40.
59. Gull F., Nicholls R.S., Montoya R., Rosas F. Velasco V.M., Mora E., Herrera C., Santacruz M.M., Pinto N., Aguilera G., Salcedo P., Zipa N.Y., Flórez J., Olarte A., Castillo G. 2004. Rapid negativization of serology after treatment with benznidazole for Chagas disease in a group of Colombian schoolchildren. Proceedings of the IX European Multicollloquim of Parasitology. Valencia, Spain, July 18-23, 2004. Volume I. Keynote Speakers. Medimond International Proceedings. Medimond S.r.l. Bologna, Italia: 107-114.
60. Díaz, J. C. P. Historia natural da cardiopatia chagásica In: Cancado, j. LR: Chuster,M. Cardiopatia Chagásica. Fundacao Carlos Chagas, Belo Horizonte. 1985; 99-113.

61. Díaz J. C. P.: Etiopatogenia e historia natural da doenca de Chagas humana. *Boliv. Inform. Cenotrop.* 1983; 9: 28.
62. Pays JF. Human American trypanosomiasis 90 years after its discovery by Carlos Chagas. II--Clinical aspects, physiopathology, diagnosis and treatment. *Med Trop (Mars).* 1999; 59 (1): 79-94.
63. Ferreira AW, de Avila SD. Laboratory diagnosis of Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995 Mar-Apr; 113 (2): 767-71.
64. Arrieta R, Daquino B, Rosso N, Ferreras MG, Juárez N. Evaluation of a screening method for Chagas disease in San Luis, Argentina. *Salud Pública Mex.* 2004 Sep-Oct; 46 (5): 430-7.
65. Villar JC, Villar LA, Marín-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Fármacos tripanocidas para la infección crónica asintomática con *trypanosoma cruzi*. En: *La Cochrane Library plus en español.* Oxford: Update Software.
66. Villar JC Schapachnik E, Freilij H, Altech J. Tratamiento de la enfermedad de Chagas ("treatment of Chagas' disease"). In: Doval HC, Tajer CD (eds) *Evidencias en cardiología 3.* GEDIC. Buenos, Aires 2003.
67. Villar JC. Desenlaces clínicos de sujetos con infección crónica por *trypanosoma cruzi* tratados o no con agentes tripanocidas. Un metaanálisis de estudios observacionales. *MEDUNAB* 2002; 5 (15): 166-73.
68. Rosas F, et al, *Cardiomiopatía de chagas.* En: Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de chagas. VI reunión de la iniciativa para el control de la enfermedad de chagas. Bogotá, 2 a 6 de mayo de 2005: 217-221.
69. Teixeira, V. A. P.; Martins, E; Almeida. O. H.; Soares, S; Souza, H.; Morais, C. A. Sistema ABO e formas anatomoclinicas da doenca de Chagas Crónica. *Rev. Soc. Bras. Med. Tro.* 1987; 20: 163.
70. Guimaraes A. C. Novos conceitos sobre a fisiopatologia da insuficiencia cardiaca:disfuncao diastolica e sistolica. *Arquitos Brasileiros de Cardiologia,* 1988; 51: 93 - 98.
71. Salles GF, Cardoso CR, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jun; 26 (6): 1326-35.
72. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, de Sousa MR, Rocha AL, Pérez AA, Pereira JB, Machado FS, Rocha MO. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet.* 2002 Aug 10; 360(9331): 461-462

73. The Solvd investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New England journal of Medicine*. 1992; 327: 685 - 691.
74. Rezende, J. M; Rassi, A. Manifestacoes digestivas na fase aguda da Doenca de Chagas, En Raia, A. A.: Manifestacoes digestivas da molestia da chagas. Sao Paulo, sarvier, 1983; 97: 107.
75. Vaz, M. G. M. : Contribuicao ao estudo clínico, radiológico e endoscopico do megaesôfago chagásico. Dissertacao de Mestrado, Universidade Federal de Goias, 1991.
76. Dantas, R. O; Godoy R. A; Oliveira, R. B; Menegheli, U. G; Troncon L. E. A. Cholinergic innervation of the lower esophageal sphincter in Chagas disease. *Braz. J. Med. Bio. Res.* 1987; 20: 527.
77. Godoy, R. A. De; Viera, C. B. Diagnóstico da esôfagopatía chagásica cronica assintomatica nao ectásica. *Rev. Goiana. Med.* 1963; 9: 117.
78. Rezende, J. M. De; Lauar, K. L; Oliveira , A. R. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistalsis do esôfago. *Rev. Bras. Gastroenterol.* 1960; 12: 247.
79. Rezende, J. M.; Moreira, H. Megacolon chagásico. En Porto, J. A. F. Clínica das doenças inpruebainais. Liv. Atheneu, Rio de Janeiro, 1976: 451- 474.
80. Moreira, H; Rezende, J. M; Sebba, F; Azebedo, I. F; Lewite, A. C; Soares, E. P. Chagasic megacolon. *Coloproctology.* 1985; 7: 260.
81. Meneghelli, U. G. Chagas disease, a model of denervation in the study of digestive tract motility. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1985; 18: 255.
82. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, Horan TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognized cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Apr; 74 (4): 516-8.
83. Chagasic Cardiomyopathy Is Independently Associated With Ischemic Stroke in Chagas. Carod-Artal et al. *Stroke.* 2005; 36: 965-970.
84. Benavente, O.; Ledesma, P. O.; Lugones, H.; Kalala, E; Marteleur, A.; Sica, R. E. P. Compromiso del sistema nervioso periférico en la fase aguda de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Bs. As.)* 1986; 4: 645.
85. De Faria, C; Melo Souza, S.; Rassi, A.; Lima, A. Evidencias electromiograficas de denervacao motora em pacienetes na fase aguda da doenca de chagas. *Rev. Goiana Med.* 1979; 25: 153.
86. Sica, R. E. P.; Sanz, O. P.; Aristimuño, G.; Basso, S.; Pagano, M. A.; Taratuto, A.; Fumo, T.; Ratusnu, A.; Colombi, A.: Muscle denervation in chronic Chagas disease. *Medicina (Bs. As.)* 1979; 39: 579.

87. Campra, J.; Caeiro, T.; Pitt, H.: Diskynesia and impaired gallbladder emptying time in patients with Chagas disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1653.
88. Villar JC, León H, Contreras JP, et al. Cardiac autonomic dysfunction in asymptomatic subjects with positive Chagas serology. *Cir.* 1996; 94: I-313.
89. Villar JC, Niño J, Amado PM, et al. Impaired cardiac reflexes and increased QT dispersion in sudden cardiac death survivors with Chagas cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998; 19: 203.
90. Villar JC, Amado PM, Niño J, et al. Intravenous metoprolol increases tonic vagal activity in asymptomatic Chagas serology carries. *Clin Auton Res* 1999; 9: 66. Pava LF. Roza MP. Morillo CA. Characterization of ICD delivered therapy in patients with Chagas cardiomyopathy. *PACE* 1999; 22: A24.
91. Palmero, H.; Caeiro, T.; Losa, D.: Effects of Chagas disease on arterial blood pressure. *Am. Heart J.* 1979; 97: 38.
92. Palmero, H.; Caeiro, T.; Losa, D: Prevalence of slow heart rates in chronic Chagas, disease. *Am. J. Trop., Med. Hyg.* 1983; 306: 1179.
93. Campra, J.; Caeiro, T.; Pitt, H.: Diskinesia and impaired gallbladder emptying time in patients with Chagas disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1653.
94. Grijalva MJ, Rowland EC, Powell MR, McCormick TS, Escalante L. Blood donors in a vector-free zone of Ecuador potentially infected with *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 360-3.
95. Moraes-Souza H, Bordin JO. Strategies of prevention of transfusion associated Chagas disease. *Transfus Med Rev* 1996; 10: 161-70.
96. Beltrán M et al. Control de la enfermedad de Chagas transfusional en Colombia. En: Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de chagas. VI Reunión de la iniciativa para el control de la enfermedad de chagas, Bogotá, 2 a 6 de mayo de 2005: 81-85.
97. Ministerio de Salud, República de Colombia, Resolución 001738; junio 1995.
98. Beltrán M, Raad J, Ayala M, Ching R. Tamizaje de enfermedades infecciosas en bancos de sangre, Colombia, 1995. *Biomédica* 1997; 17: 137-42.
99. Beltrán M. Infección por *trypanosoma cruzi* en bancos de sangre en Colombia. *Biomédica* 1997; 17:58.
100. Schmunis GA. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999; 94 Suppl I: 93-101.
101. Wendel S. Transfusion-transmitted Chagas' disease. *Curr Opin Hematol.* 1998 Nov; 5 (6): 406-II.

- I02. Silveira HJ, Mozart ON, Norberg AN, Pile EA. Trypanosoma cruzi prevalence and clinical forms in blood donor candidates in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2003 Dec; 37 (6): 807-9. Epub 2003 Nov 27.
- I03. Villar JC, Herrera VM. Puede considerarse subclínica la infección por T. cruzi de los donantes de sangre seropositivos? Un estudio de validación del proyecto chicamocha. *Acta Médica Colombiana* 2002; 27 (5): 360.
- I04. Bergoglio, R. M.: Enfermedad de Chagas postransfusional. Experiencia clínica de 48 casos. *Prens. Med. Arg.* 1984; 71: 49.
- I05. Pirard M, Iihoshi N, Boelaert M, Basanta P, López F, Van der Stuyft P. The validity of serologic pruebas for Trypanosoma cruzi and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion*. 2005 Apr; 45 (4): 554-61.
- I06. Barclay, C. Evolución de la serología y parasitemia en pacientes con infección chagásica tratados con benznidazol. II Simposio Internacional de enfermedad de chagas, Buenos Aires, 1979.
- I07. Torrico F., Alonso-Vega C.; Suárez E., Rodríguez P., Dramaix M., Truyens OC., Carlier I. Maternal Trypanosoma cruzi infection, pregnancy, outcome, morbidity and mortality of congenitally infected and non infected newborns in Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 70 (2), 2004, 201-209.
- I08. Ávila WS, Rossi EG, Ramírez JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, da Luz PL. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol*. 2003 Mar; 26 (3): 135-42.
- I09. Bittencourt, A. L.; Sadigursky, M; Barbosa, H. S. Doença de Chagas Congenita. Estudo de 29 casos. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 1975; 17: 146.
- I10. Azogue, E; La Fuente, C.; Darras, C. Congenital Chagas disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg* 1985; 79: 176.
- I11. Muñoz P, Thiermann E, Atías A, Acevedo C. Enfermedad de Chagas congénita sintomática en recién nacidos y lactantes. *Rev Chil Pediatr*. 65 (4): 196-202, 1992.
- I12. Moya, P; Moretti, E.; Cura, D. Tratamiento de la enfermedad de chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Bs. As.)* 1985; 45: 553.